

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией профессора П.Н. Боднара



НОВА КНИГА
ВИДАВНИЦТВО



165-лєтїю Національного медичного університета
імені А. А. Богомольця посвяцается

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией
заслуженного деятеля науки и техники Украины,
профессора П. Н. Боднара

Учебник для студентов высших медицинских
учебных заведений IV уровня аккредитации

Бібліотека ЛДМУ



337517

Винница
НОВА КНИГА, 2007

УДК 612.43(075)
ББК 54.15я73
Е 64

*Рекомендовано
Міністерством охорони здоров'я України як підручник для студентів
вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації.
Протокол №3 від 15.06.2006 р.*

Рцензенти:

М. Д. Тронько,

член-кор. НАН і АМН України, професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, зав. кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Т. О. Перцева,

член-кор. АМН України, професор, зав. кафедри факультетської терапії і ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії

В. І. Боцюрко,

професор, зав. кафедри ендокринології Івано-Франківського державного медичного університету.

Автори:

П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко, О. М. Приступок

*За редакцією заслуженого діяча науки і техніки України,
професора П. М. Боднара*

Ендокринологія.

Е 64 Підручник / За редакцією проф. П. М. Боднара (російською мовою). – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 344 стор. – Іл.
ISBN 978-966-382-016-3

Підручник підготовлений відповідно до навчальної програми з ендокринології, затвердженої МОЗ України в 2003 р. Викладення починається з передмови і вступу. Основу підручника складають десять розділів основного змісту. У першому розділі наводяться загальні дані з біохімії і фізіології ендокринних залоз, короткий нарис розвитку ендокринології. Змістовно викладені і достатньо ілюстровані розділи по захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи, щитоподібної, паращитоподібних залоз, цукровому діабету, ожирінню, захворюваннях надниркових, статевих залоз, поліендокринопатіях та метаболічних остеопатіях. Додаток містить показники нормального рівня гормонів, список літератури, предметний показник.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, ендокринологів і лікарів загальної практики.

БІБЛІОТЕКА

**Луганського Державного
медичного університету**

ISBN 978-966-382-016-3

УДК 612.43(075)

ББК 54.15я73

© П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин,
Ю. І. Комісаренко, О. М. Приступок, 2007
© НОВА КНИГА, 2007

Авторы



Боднар Пётр Николаевич

Заслуженный деятель науки и техники Украины, академик АН высшей школы Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейского общества эндокринологов.



Михальчишин Галина Петровна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).



Комиссаренко Юлия Игоревна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).



Пристапюк Александр Максимович

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ

А. С. Ефимов

8

ВВЕДЕНИЕ

П. Н. Боднар

9

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

П. Н. Боднар, А. М. Приступок

10

ПРЕДМЕТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И КРАТКИЙ ОЧЕРК ЕЁ РАЗВИТИЯ

П. Н. Боднар

11

1.1 Общие положения

11

1.2 Краткий очерк развития эндокринологии

14

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМО- ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

П. Н. Боднар

26

2.1 Анатомо-физиологические данные

26

2.2 Болезнь Иценко – Кушинга

32

2.3 Акромегалия

35

2.4 Синдром гиперпролактинемии

39

2.5 Гипопитуитаризм

41

2.6 Соматотропная недостаточность

44

2.7 Песакхарный диабет

49

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П. Н. Боднар, А. М. Приступок

53

3.1 Анатомо-физиологические данные

53

3.2 Йододефицитные заболевания и эндемический зоб

59

3.3 Диффузный токсический зоб

75

3.4	Гипотироз	91
3.5	Тиреоидиты	101
3.6	Рак щитовидной железы	109

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Глава

*П. Н. Боднар,
Г. П. Михальчишин,
А. А. Деревянко*

4.1	Анатомо-физиологические данные	121
4.2	Гиперпаратироз	123
4.3	Гипопаратироз	127

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

*П. Н. Боднар,
Г. П. Михальчишин,
А. М. Приступок,
Ю. И. Комиссаренко*

5.1	Анатомо-физиологические данные	133
-----	-----------------------------------	-----

5.2	Классификация сахарного диабета	139
5.3	Этиология и патогенез сахарного диабета	141
5.4	Эпидемиология сахарного диабета	146
5.5	Клиника сахарного диабета	151
5.6	Диагноз сахарного диабета	156
5.7	Лечение сахарного диабета	160
5.8	Осложнения сахарного диабета	184
5.9	Сахарный диабет и беременность	210
5.10	Хирургические вмешательства у больных сахарным диабетом	214
5.11	Сахарный диабет у детей	214



ОЖИРЕНИЕ

*П. Н. Боднар,
Г. П. Михальчишин*

	_____	220
6.1	Эпидемиология	_____ 220
6.2	Этиология и патогенез	_____ 222
6.3	Классификация	_____ 223
6.4	Клиника	_____ 225
6.5	Диагноз	_____ 227
6.6	Лечение	_____ 228



ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

*П. Н. Боднар,
Ю. И. Комиссаренко*

	_____	231
7.1	Анатомо-физиологические данные	_____ 231
7.2	Хроническая недостаточность надпочечных желез	_____ 234

7.3	Острая надпочечниковая недо- статочность	_____ 241
7.4	Врожденная дисфункция коры надпочечных желёз	_____ 244
7.5	Гормонально-активные опухоли надпочечников	_____ 246



ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

А. М. Приступок

	_____	262
8.1	Анатомо-физиологические данные	_____ 262
8.2	Врожденные нарушения поло- вой дифференцировки	_____ 267
8.3	Нарушения полового развития у мальчиков	_____ 280
8.4	Нарушения полового развития у девочек	_____ 290
8.5	Синдром поликистозных яич- ников	_____ 295
8.6	Климакс	_____ 298

ПОЛИЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ

П. Н. Боднар,

Ю. И. Комиссаренко

_____ 303

- 9.1 Аутоиммунный полиглан-
дулярный синдром
_____ 303

- 9.2 Синдром множественных эндо-
кринных неоплазий
_____ 308

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСТЕОПАТИИ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. В. Поворознюк,

П. Н. Боднар, Н. В. Григорьева,

Г. П. Михальчишин

_____ 315

- 10.1 Анатомо-физиологические
данные
_____ 315

- 10.2 Этиология и патогенез
_____ 319

- 10.3 Клиника и диагностика
_____ 322

- 10.4 Профилактика и лечение
_____ 324

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

_____ 327

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНСТАНТ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

_____ 330

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

_____ 341

Предисловие

Эндокринология сегодня – это медико-биологическая наука, имеющая всообщее признание во всём мире. Она изучает морфологию, биохимию, физиологию и патологию эндокринных желез, участие гормонов в регуляции функций органов и систем, взаимодействие их с иммунной и нервной системой, аппаратом наследственности.

Эндокринология имеет более чем 150-летнюю историю и прошла путь от отдельных наблюдений врачами древности и органотерапии до биосинтеза чистых гормонов, медико-биологических исследований, существенного повышения качества жизни больных сахарным диабетом и другими эндокринными заболеваниями.

Значительная распространенность основных эндокринных заболеваний общеизвестна. Количество больных сахарным диабетом сегодня в мире составляет более 170 млн человек, а по прогнозам на 2030 год превысит 366 млн, число людей с риском развития йододефицитных заболеваний щитовидной железы составляет 1,5 млрд населения. На фоне эндокринных заболеваний часто развиваются болезни внутренних органов, других органов и систем.

Поэтому изучение эндокринологии в высших медицинских учебных заведениях является необходимым, а издание учебника “Эндокринология” под редакцией проф. П. Н. Боднара – своевременным. Авторский коллектив кафедры эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца (г. Киев, Украина) имеет значительный опыт преподавания эндокринологии и подготовки профильных учебно-методических изданий. В учебнике достаточно полно, доступно и на современном уровне изложен материал по сахарному диабету, заболеваниям щитовидной, паращитовидных, надпочечных и половых желез, гипоталамо-гипофизарной системе, ожирению и полиэндокринопатии, метаболическим остеопатиям. Оригинальным является введение по биохимии и физиологии эндокринных желез, а также краткий исторический очерк.

Учебник подготовлен в соответствии с Программой по эндокринологии медвузов Украины (2003). Его содержание соответствует уровню достижений современной эндокринологии. Авторы – известные специалисты в области научных исследований заболеваний желез внутренней секреции и преподавания эндокринологии для студентов высших медицинских учебных заведений. Учебник можно рекомендовать для студентов и молодых врачей с целью изучения эндокринологии.



Академик Национальной академии наук и Академии медицинских наук Украины, Российской АМН, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Украины, руководитель клиники Института эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко АМН Украины, вице-президент Ассоциации эндокринологов Украины А. С. Ефимов

Введение

Эндокринология прочно и уверенно заняла своё место в современной науке и практике. Она пленяет молодых людей своей загадочностью и способностью объяснять самые сложные проблемы здоровья людей. Сегодня известны многочисленные заболевания органов внутренней секреции. Среди них – сахарный диабет и болезни щитовидной железы, которые принадлежат к наиболее распространённым заболеваниям человека.

Около 30 лет в Украине преподавание эндокринологии проводится в регламенте отдельной дисциплины высших медицинских учебных заведений. Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, будучи ведущей среди медвузов Украины, создала научно обоснованную систему её преподавания. Кафедра приняла участие в издании 4-х учебников, 13 учебных пособий и многочисленных учебно-методических публикаций.

Необходимость издания специального русскоязычного учебника по эндокринологии для студентов очевидна. Сегодня в Украине обучается около 10 тысяч иностранных студентов-медиков из 77 государств мира, в отдельных вузах проводится англоязычное преподавание. Совещание заведующих кафедрами (курсами) эндокринологии 31 марта 2006 года (г. Коломыя Ивано-Франковской области) одобрило наши рекомендации по совершенствованию учебно-методической работы по преподаванию эндокринологии для иностранных студентов, а поэтому решено дополнительно к украинскоязычному учебнику “Эндокринологія” (Під ред. проф. П. М. Боднара, К.: Здоров’я, 2002. – 512 с.) издать русскоязычный и англоязычный варианты.

Авторский коллектив благодарит сотрудников Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины – члена-корреспондента НАН и АМН Украины, директора института Н. Д. Тронько, члена-корреспондента АМН Украины, заведующего хирургическим отделом института И. В. Комиссаренко и доктора медицинских наук того же отдела А. Е. Коваленко, члена-корреспондента АМН Украины, заведующего отделом функциональной диагностики Е. В. Эпштейна и ст. научного сотрудника того же отдела С. И. Матяшука, профессора, заведующую отделом патоморфологии Т. И. Богданову и ст. научного сотрудника того же отдела В. Г. Козырицкого за помощь в подборе иллюстративного материала. Выражаем также благодарность члену Национального союза художников Украины, художнику-живописцу А. П. Дубривной за дополнение учебника картинами живописи.

Авторы надеются, что учебник будет полезным для студентов. Мы также будем благодарны за доброжелательные замечания по совершенствованию его содержания и оформления.



*Заслуженный деятель науки
и техники Украины, академик АН
высшей школы Украины, доктор
медицинских наук, профессор
П. Н. Боднар*

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ



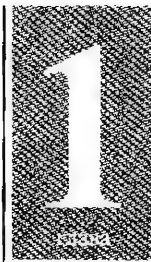
Русский алфавит

АДИА – Американская диабетическая ассоциация	ОЦК – объем циркулирующей крови
АДГ – антидиуретический гормон (вазопрессин)	ПНИ – пролактин-ингибитор-гормон
АКТГ – адренокортикотропный гормон (кортикотропин)	ПРГ – пролактин-рилизинг-гормон
АИС – аутоиммунный полиглангулярный синдром	ППТ – площадь поверхности тела
АПФ – ангиотензинпревращающие ферменты	ПТИ – паратгормон
АтРО – антитела к тиропероксидазе	ПРЛ – пролактин
ВИП – вазоактивный интестинальный пептид	ПЩЖ – парашитовидные железы
ВИЧ – вирус иммунного дефицита человека	РНК – рибонуклеиновая кислота
ВМК – вагилимфадальная кислота	СД – сахарный диабет
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадолиберин	СД типа 1 – сахарный диабет тип 1
ГЛЮТ – глюкозные транспортеры	СД типа 2 – сахарный диабет тип 2
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание	СДС – синдром диабетической стопы
ДГЭА – дегидроэпиандростерон	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ДОКА – дезоксикортикостерона ацетат	СИГ – соматотропин-ингиби-гор-гормон, соматостатин
ДОФА – дезоксифенилаланин	СТГ – соматотропный гормон (соматотропин)
ЗГТ – заместительная гормональная терапия	СТРГ – соматотропин-рилизинг-гормон, соматолиберин
ИАИГ – ингибитор активатора плазминогена	ТИГ – тиротропный гормон (тиротропин)
ИЛ – интерлейкины	Т ₃ – трийодтиронин
ИМТ – индекс массы тела	Т ₄ – тироксин
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста	ТРИ – тиротропин-рилизинг-гормон
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон	ТРФ – трансформирующий ростовой фактор
КТ – компьютерная томография	ФНО – фактор некроза опухолей
ЛГ – лютеинизирующий гормон (лютропин)	ФРФ – фактор роста фибробластов
МАУ – микроальбуминурия	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)
МЕ – международные единицы	ХГ – хорионический соматоматотропин (плацентарный лактоген)
МККЙДЗ – Международный комитет по контролю йодо-дефицитных заболеваний	ХБП – хроническая болезнь почек
мкКи – микрокури	ХЕ – хлебная единица
МПКТ – минеральная плотность костной ткани	ХПН – хроническая почечная недостаточность
МРТ – магнитно-резонансная томография	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
МСГ – меланоцитостимулирующий гормон (мелано-тропин)	ЭРФ – эпидермальный ростовой фактор
МЭН – множественные эндокринные неоплазии	11-ОКС – 11-оксикортикостерониды
	17-КС – 17-кетостероиды
	17-ОКС – 17-оксикортикостерониды

Латинский алфавит

APESCD – кандидоз-экзодермальная дистрофия	MODY – сахарный диабет типа 2 у людей молодого возраста
APUD – клетки диффузной эндокринной системы	MR – модифицированное высвобождение
CGMS – система постоянного мониторинга глюкозы крови	HbA _{1c} – гликированный гемоглобин
DCCU – изучение контроля диабета и его осложнений	HLA – антигены лейкоцитов человека
EASD – Европейская Ассоциация по изучению сахарного диабета	HM – человеческий инсулин
IDF – Международная Диабетическая Федерация	NO – оксид азота
IL – интерлейкины	NPH – нейтральный протамин Хагедорна
GABA – гаммааминобутировая кислота	R – регуляр (инсулин короткого типа действия)
GAD – декарбоксилаза glutаминной кислоты	SUR – рецепторы к сульфамидам
GN-белок – гуаниннуклеотидсвязывающий регулятор-ный белок	TNF – фактор некроза опухолей
	UKPDS – долгосрочное исследование диабета в Велико-британии

Предмет эндокринологии и краткий очерк её развития



Проф. Боднар И. Н.

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Эндокринология – медико-биологическая наука, изучающая деятельность желез внутренней секреции в норме и при патологии. Эндокринные железы вместе с нервной и иммунной системой регулируют в организме морфогенез, физиологические и биохимические процессы. Эндокринная регуляция осуществляется с помощью высокоактивных биологических соединений – гормонов.

Гормоны образуются в специализированных клетках (эндокриноцитах), поступают в кровь, лимфу, cerebrospinalную жидкость, действуют на расстоянии от места образования, имеют высокую активность и специфичность действия.

По химической природе гормоны разделяются на следующие группы:

- *Стероиды* – эстрогены (эстрадиол, эстрон); андрогены (тестостерон, андростендион); прогестины (прогестерон); кортикостероиды (кортизол, кортикостерон, альдостерон); производные кальциферола (витамина D₃).
- *Белки и пептиды* – простые белки (паратирин, соматотропин, пролактин, инсулин и др.); гликопротеиды (тиротропин, гонадотропин, лютропин, фоллитропин, хориогонин); пептиды (тиролиберин, гонадолиберин, кортикотропин, вазопрессин и др.).
- *Производные аминокислот* – йодтироины (тироксин, трийодтиронин); биогенные моноамины (адреналин, норадреналин, серотонин, мелатонин и др.).
- *Производные жирных кислот* – простагландины, простаглицлины и др.

По современным представлениям, эндокринная система состоит из классических (традиционных) желез внутренней секреции (гипофиз, шишковидная и щитовидная железы, эндокринная часть поджелудочной железы, загрудная железа (тимус), парашитовидные, надпочечные и половые железы) (табл. 1.1). Кроме того, гормоны или гормоноподобные вещества (гистогормоны, гормоноиды) образуются в отдельных тканях, специализированных клетках или их скоплениях (табл. 1.2).

Таблица 1.1

Эндокринные железы и их гормоны

Железы	Гормоны
Гипофиз: Передняя доля (аденогипофиз)	Кортикотропин (адренокортикотропный гормон, АКТГ), лютропин (лютеинизирующий гормон, ЛГ), фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), пролактин, тиротропин (тиротропный гормон, ТТГ), соматотропин (соматотропный гормон, гормон роста, СТГ), β -липотропин, β -эндорфин
Промежуточная доля	Меланотропин (меланоцитостимулирующий гормон, МСГ), β -эндорфин
Задняя доля (нейрогипофиз)	Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ), окситоцин
Шишковидная железа (эпифиз)	Мелатонин, пептиды
Щитовидная железа	Тироксин (Т ₄), трийодтиронин (Т ₃), кальцитонин (тирокальцитонин)
Паращитовидные железы	Паратирин (паратироидный гормон)
Эндокринная часть поджелудочной железы	Инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
Надпочечные железы Кора	Глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон), минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), андрогены (андростендион, дегидроэпиандростерон), прогестерон
Мозговое вещество	Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), энкефалины
Половые железы: Яички	Андрогены (тестостерон, андростендион), эстрогены (эстрон, эстрадиол), ингибин, протомеланокортин, активин, фактор регрессии парамезонефрических (мюллеровых) канальцев
Яичники	Эстрогены (эстрадиол, эстрон), прогестины (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон), андрогены (андростендион, тестостерон), ингибин, активин, релаксин, вазопрессин
Загрудинная железа (тимус)	Тимопоэтин, тимический сывороточный фактор

Таблица 1.2

Внежелезистые тканевые и клеточные гормоны и гормонориды

Место синтеза (органы, ткани, клетки)	Гормоны, гормонориды
Гипоталамус и другие структуры	Кортиколиберин (кортикотропин-рилизинг-гормон, КРГ), гонадолиберин (Гн-рилизинг-гормон, ГнРГ), соматолиберин (соматотропин-рилизинг-гормон, СТРГ), соматостатин (соматотропин-ингибитор-гормон, СИГ), тиролиберин (тиротропин-рилизинг-гормон, ТРГ), вазопрессин, окситоцин, опиоиды, галанин, нейропептид Y и др., эстрогены, катехол-эстрогены, 5 α -дигидротестостерон, дофамин
Пищеварительный канал (специализированные эндокринные клетки)	Гастрин, секретин, холецистокинин, энтероглюкагон, вазоактивный интестинальный пептид, галанин, вещество P и др.
Печень (гепатоциты, фибробласты и другие клетки)	Инсулиноподобные факторы роста (ИФР), ангиотензиноген
Сердце (клетки миокарда)	Предсердный натрийуретический пептид (натрийуретический гормон)
Почки (эндокриноциты юктагломерулярного комплекса)	Эритропоэтин, 1,2-ренин, 5-дегидрооксихолекальциферол
Предстательная железа (эпителиоциты, стромальные клетки)	5 α -дигидротестостерон
Плацента	Хорионический гонадотропин (ХГ), хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген)
Разные органы	Простагландины
Соединительная ткань	
Жировая ткань (адипоциты)	Лептин, адипонектин, резистин, эстрон, эстрадиол
Плазма крови, периферические ткани	Ангиотензины
Макрофаги, лимфоциты	Цитокины (интерлейкины, факторы роста), кортикотропин, β -эндорфин
Тромбоциты	Тромбоцитарный фактор роста β
Фибробласты и др. клетки	Инсулиноподобные факторы роста, трансформирующий фактор роста α , эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов
Нейроны	Фактор роста нервов



Абу Али Хусейн Ибн
Абдаллах Ибн Сина
(Авиценна) (980–1037)

Значение эндокринологии обусловлено её ролью в регуляции функций организма и большой распространенностью заболеваний желез внутренней секреции. Сахарным диабетом на сегодня болеет более 170 млн человек населения Земли, а по прогнозам к 2030 году будет 366,2 млн больных. Среди населения планеты риск развития йододефицитных заболеваний щитовидной железы составляет 1,5 млрд населения, которые проживают на территориях с дефицитом йода, а больных с зобом – 655 млн, что составляет 12 % всего населения Земли. Значительно увеличилось количество больных раком щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом. Заболевания эндокринных органов часто бывают фоном для болезней сердца и сосудов, и, по сути, врачи любой специальности могут иметь дело с ними и решать проблемы этих больных. Сегодня разработаны современные методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний, и для того, чтобы ими умело пользоваться, их необходимо изучить, знать, усвоить. И ещё очень важно знать богатую, сложную, а в общем, славную историю развития эндокринологии.

1.2. КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Сведения о заболевании желез внутренней секреции можно найти в древних египетских папирусах, индийских и китайских трактатах по медицине и органотерапии. О применении органов и тканей с лечебной целью имелись указания в работах Гиппократ (460–377 гг. до н.э.), Галена (129–201).



Преподобный Агапит
Печерский
(начало XI – не позднее 1095)

Выдающийся учёный-энциклопедист Абу Али Ибн Сина (Авиценна) (980–1037) в “Каноне врачебной науки” указывал на повышение ацидоза и наличие сладкой мочи у больных сахарным диабетом. Он впервые описал осложнения “дегенеративной болезни”, привёл краткие сведения по зобу. Агапит Печерский (умер в 1095) стоял у истоков клинической медицины Киевской Руси, создал первую терапевтическую школу, молитвой и зельями лечил болезни людей.

Концепция внутренней секреции организма впервые была выдвинута ещё в XVIII веке французским исследователем Теофилом де Борде (1722–1776), который считал,

что желудок, сердце и мозг выделяют секрет, который поддерживает здоровье.

Одним из основателей эндокринологии считают немецкого физиолога Ариольда Бертольда (1803–1861), который в 1849 году экспериментально доказал внутреннюю секрецию половых желез. Аутотрансплантация половых желез у петухов на новое место в организме не обнаружила изменений, свойственных кастрации. У петухов сохранялся голос, половой инстинкт, драчливость. Это дало возможность утверждать, что половые железы выделяют в кровь вещества, которые оказывают влияние на весь организм.

Становление и развитие эндокринологии проходило благодаря работам Клода Бернара (1813–1878), Чарльза Броун-Секара (1817–1878), А. В. Репрева (1853–1930) и других ученых.

Клод Бернар изучал гликогенообразовательную функцию печени и механизмы поддержания уровня глюкозы крови. Он вызвал транзиторную гипергликемию и глюкозурию в эксперименте в результате укола в дно IV желудочка. Этим было экспериментально подтверждено влияние центральной нервной системы на функцию эндокринных желез. Клод Бернар впервые ввел термин “внутренняя секреция”.

В 1869 году на заседании Парижского биологического общества Ч. Броун-Секар сообщил об омолаживающем влиянии вводимой вытяжки из половых желез. Это было первым стимулом для исследования и клинического применения органопрепаратов и гормонов. Эксперименты доказали существование в организме второй регулирующей системы наряду с нервной.

А. В. Репрев в 1891 году опубликовал работу “О влиянии удаления половых органов самок на жизнепроявление”, в которой доказывалось наличие внутренней секреции. Под его руководством были выполнены многочисленные работы по экспериментальной эндокринологии.

Значительную роль в становлении эндокринологии сыграло описание английским врачом Р. Грейвсом в 1835 году “нервной истерии”. Заболевание сопровождалось тахикардией, увеличением размеров щитовидной железы, диспепсией. С тех пор во многих англоязычных странах это заболевание до сих пор называют болезнью Грейвса.



Клод Бернар
(1813–1878)



Чарльз Броун-Секар
(1817–1878)



Роберт Грейвс
(1796-1853)

Немецкий врач Карл Адольф фон Базедов из Мсенбурга в 1840 году описал “экзофтальмическую кахексию”, которая характеризовалась пучеглазием, зобом и тахикардией. В некоторых странах заболевание и поныне называется базедовой болезнью.

В 1855 году английский врач Томас Аддисон описал клинику недостаточности коркового вещества надпочечных желез у 11 больных, связав клинику и патолого-анатомические проявления болезни. В последующем это заболевание стали называть болезнью Аддисона.

В последующем были описаны гипотироз (У. Галл, 1873), акромегалия (Пьер Мари, 1886), морфология и физиология паращитовидных желез (И. Сандстром, 1880, Е. Глей, 1891), тиронидит Хашимото (1912).

В 1905 году Бейлис и Старлинг ввели термин “гормон” (греч. *hormon* – возбуждаю) для названия продуктов желез внутренней секреции. Итальянский ученый Пенде в 1909 году впервые применил название эндокринология (греч. *endon* – внутрь, *krinō* – отделять, выделять, *logos* – учение).

В XIX веке в Украине также проводятся научные исследования желез внутренней секреции. Докторская диссертация первого заведующего кафедрой общей патологии Киевского университета св. Владимира, Н. А. Хржонцевского, была выполнена по теме “О строении надпочечных желёз” (1859). Известный анатом профессор В. А. Бец опубликовал работу “Несколько замечаний о микроскопическом строении надпочечников”. Основатель кафедры гистологии университета св. Владимира П. И. Перемежко (1869) подробно описал клетки гипофиза и щитовидной железы. Профессор Одесского, а потом Киевского университета В. В. Подвысоцкий доказал роль надпочечных желез в регуляции обмена веществ, сосудистой и нервной систем (1886). Его классическая работа “Основы общей патологии” выдержала 20 изданий и переведена на 17 иностранных языков. Киевский хирург и первый декан медицинского факультета университета св. Владимира В. А. Караваев в 1842 г. успешно провёл свою первую струмэктомию. А вообще впервые в России операцию по поводу зоба провёл Е. А. Мухин в 1807 году. Зарубежные публикации на эту тему появились только в 1821 году. Операции на щитовидной железе проводил знаменитый хирург Н. И. Пирогов (1840). В на-



Томас Аддисон
(1795-1860)



Они открыли инсулин

(Из книги M. Bliss "The Discovery of Insulin", Canada, McClelland & Stewart Inc, 1982). Джон Маклеод (1876–1935), Фредерик Бантинг (1891–1941), Чарльз Бест (1899–1978), Джеймс Коллип (1892–1965)

чале XX века струмэктомии проводили известные хирурги России – А. А. Бобров, М. А. Вельяминов, А. В. Мартынов, М. В. Склифосовский, М. С. Субботин, В. Н. Шевкуненко. В это же время первая Нобелевская премия в области эндокринологии за разработку и усовершенствование метода субтотальной резекции щитовидной железы была присуждена швейцарскому хирургу Т. Кохеру (1909).

На стыке XIX и XX столетий в нашей стране сформировались школы учёных, занимающихся вопросами эндокринологии. Наиболее известной стала Петербургская школа, где активно работали Н. А. Вельяминов, В. Г. Коренчевский, В. А. Оппель и др.

Исследования желез внутренней секреции в Москве проводили А. Б. Фогт, В. Д. Шервинский, А. А. Кисель, Г. П. Сахаров, А. В. Мартынов и др. Руководство "Основы эндокринологии" (1929) профессора В. Д. Шервинского на многие годы стало настольной книгой для врачей.

Харьковская эндокринологическая школа, возглавляемая профессором А. В. Репревым, носила преимущественно экспериментальный характер.



Чарльз Бест и Фредерик Бантинг
взяли с собой по кличке Меджори
(18 ноября 1921 года)

ВІСНИК
Луганського державного
медичного університету



Е. А. Васькова
(1906–1986)

правление (И. В. Кудинцев, Я. Я. Постоев, Д. П. Гринев, Д. А. Альперн и др.) (1898–1917).

В начале XX столетия свой путь в экспериментальной эндокринологии начал А. А. Богомолец. В докторской диссертации (1909) “К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме” он впервые доказал липоидную природу гормонов коры надпочечных желёз.

Значительным событием в становлении эндокринологии в нашей стране была организация в Харькове по инициативе В. Я. Данилевского Органотерапевтического института в ноябре 1919 года. В институте изучалось биологическое действие различных веществ, входящих в состав организма, оценивалась физиологическая активность небелковых экстрактов различных органов, создавались органотерапевтические препараты для лечения эндокринных заболеваний.

Начало 20-х годов XX столетия ознаменовалось открытием инсулина канадским ученым-хирургом Ф. Бантингом и физиологом Д. Маклеодом (1921). Им помогали биохимик Дж. Коллип и молодой исследователь Ч. Бест. Первая инъекция инсулина сделана 15-летнему Томсону, который болел диабетом. Исследователи отметили выраженное сахароснижающее действие препарата. В 1923 г Ф. Бантинг и Д. Маклеоду была присуждена Нобелевская премия за разработку и внедрение в практику инсулина.

В 1923 году в Харьковском органотерапевтическом институте впервые в СССР был получен инсулин. Его апробация прошла под руководством профессора В. М. Когана-Ясного. В институте был налажен промышленный выпуск инсулина, который дал возможность обеспечить потребности страны в этом препарате и даже экспортировать его за рубеж.

В Органотерапевтическом институте работали крупные ученые в области эндокринологии. Это патофизиолог и знаток сахарного диабета проф. С. Г. Генес, авторитет в области биохимии катехоламинов проф. А. М. Утевский, специалист по гистологии щитовидной железы и патофизиологии гипоталамо-гипофизарной системы проф. Б. В. Алёпин, андролог – проф. Б. А. Вартапетов, умелые диагносты эндокринных заболеваний проф. М. А. Копылович и Е. П. Тихонова, хирурги М. Н. Шевандин и М. Р. Всбер и др.



В. Г. Баранов
(1900–1988)

Сегодня эту славную традицию успешно продолжают в Институте проблем эндокринной патологии им. В. Я. Дашилевского АМН Украины профессора Ю. И. Карачишцев, А. Н. Демченко, А. И. Гладкова, В. В. Полтораки и др.

Становление эндокринологии в мире становилось прочным благодаря фундаментальным открытиям гормонов, расшифровки их структуры и методов определения. Нобелевские премии в области эндокринологии присуждались 11 раз (табл. 1.3.).

Все вышеприведенные открытия превратили эндокринологию из описательной, органотерапевтической в современную и точную науку.

Таблица 1.3

Лауреаты Нобелевской премии в области эндокринологии

Лауреаты	Достижения
Т. Кохер (1909)	Разработка и усовершенствование метода субтотальной резекции щитовидной железы
Ф. Бантинг Д. Маклсод (1923)	Открытие и внедрение в практику инсулина
О. Леви (1936)	Выделение адреналина и норадреналина в чистом виде и открытие механизма передачи нервного импульса
А. Бутенандт (1939)	Расшифровка структуры и синтез половых гормонов – эстрадиола, эстрогена, прогестерона, тестостерона
Б. Хуссей (1947)	Открытие роли передней доли гипофиза в обмене глюкозы
Т. Рейхштейн Е. Кендал Ф. Хенч (1950)	Изучение гормонов коры надпочечных желёз и открытие возможностей кортикостероидной терапии
Е. Шелли Р. Гуиллеман (1955)	Выделение и синтез гипоталамических гормонов
Ф. Сенгер (1958)	Определение структуры инсулина
Е. Сайзерленд (1971)	Расшифровка механизма взаимодействия пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов с клетками-мишенями
Р. Ялоу (1977)	Разработка радиоиммунных методов определения пептидных гормонов
С. Бергстром Б. Самуэльсон Д. Вейн (1982)	Открытие простагландинов

Значительный вклад в развитие эндокринологии внесли российские учёные – В. Г. Баранов, Е. А. Васюкова, О. В. Николаев, Н. А. Шереметевский, Н. А. Юдаев и др.

Академик АМН СССР В. Г. Баранов разработал принципы лечения сахарного диабета: достижение нормогликемии и аглюкозурии на фоне физиологической диеты. Известны его работы по патогенезу диффузного токсического зоба, патологического климакса. Он поддерживал молодых учёных, помогая многим определить свой путь и место в науке.

Профессор Е. А. Васюкова – признанный авторитет в клинической эндокринологии. Она изучала патогенез и разрабатывала методы лечения болезни Иценко – Кушинга, сахарного диабета, акромегалии. На её монографиях, лекциях, клинических разборах воспитывалось не одно поколение врачей.

Профессор Н. А. Шерешевский известен как эндокринолог с широким кругозором. Он первым описал синдром, связанный с аномалией половых хромосом (синдром Шерешевского – Тернера). Его монографии по клинической эндокринологии всегда читались с большим интересом.

Профессор О. В. Николаев был одним из выдающихся хирургов-эндокринологов. Он разработал метод субфасциальной субтотальной резекции щитовидной железы, который получил широкое признание в мире. Николаев О. В. был одним из организаторов борьбы с зубной эндемией, внедрения массовой йодной профилактики зоба.

Академик АМН СССР Н. А. Юдавн много сделал в изучении биохимии гормонов и синтеза новых гормональных соединений. Это направление успешно продолжает академик АМН России Ю. А. Панков.

Исследования в области эндокринологии успешно проводятся в Российской Федерации. Они сосредоточены преимущественно в Государственном учреждении Эндокринологический научный центр РАМН (директор академик РАН и РАМН проф. И. И. Дедов), Институте клинической эндокринологии Центра (директор – член-корр. РАМН, проф. Г. А. Мельниченко), Институте детской эндокринологии Центра (директор – проф. М. В. Петеркова), Институте диабета Центра (директор – проф. М. В. Шестакова), Институте экспериментальной эндокринологии Центра (директор – проф. В. Н. Бабичев).

Успешно работают ученые в лабораториях и на кафедрах медвузов России, академики РАМН И. Г. Акмасов и Ю. А. Панков, профессора А. С. Амстов, М. Б. Анциферов, М. И. Балаболкин, Н. П. Гончаров, А. В. Древаль, Е. И. Марова, А. М. Мкртумян, В. В. Потемкин, Н. Т. Старкова, В. В. Фадеев (Москва), Я. В. Благосклонная, Н. В. Ворохобина, П. А. Сильницкий (Санкт-Петербург), И. А. Бондарь и В. А. Галенко (Новосибирск), Н. И. Вербовая (Самара), Л. А. Иванова (Краснодар), И. В. Терещенко (Пермь), С. А. Абусуев (Махачкала) и другие.

Последние достижения российских эндокринологов обсуждались на V Всероссийском конгрессе эндокринологов, который состоялся 30 октября – 2 ноября 2006 г. в Москве.

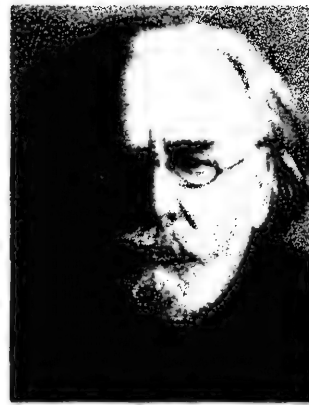
Интенсивные исследования проводятся в Белоруссии – Л. И. Данилова и Е. А. Холодова, Молдове – З. Г. Анексиади, Грузии – Д. М. Метрели, Узбекистане – Я. Х. Туракулов и Н. Ш. Ибраимова – и др.

Новым этапом развития эндокринологии в Украине было создание в 1965 году Киевского научно-исследовательского института эндокринологии и обмена веществ по инициативе известного учёного и общественного деятеля академика АН УССР В. П. Комиссаренко. Ныне это Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины.

Научные исследования в институте сосредоточены на проблеме механизма действия гормонов, синтеза и механизма действия блокаторов биосинтеза стероидных гормонов. Важные результаты были получены о влиянии гидрокортизона на обмен биогенных аминов в отдельных участках мозга (проф. В. Я. Кононенко), влиянии гормонов на гемопозитическую и иммунную системы (проф. К. П. Зак), создано новое направление – иммуноэндокринология (Т. К. Валуева, В. Ф. Чеботарёв), влияние биогенных аминов на ЦНС, метаболизм стероидных гормонов (член-корр. НАН и АМН Украины Н. Д. Тронько), биосинтез новых гормонов (проф. Я. Г. Балён), исследование патологии эндокринных желез при помощи радиоизотопных (проф. В. Н. Славнов) и ультразвуковых методов (член-корр. АМН Украины [Е. В. Эпштейн]), изучены механизмы нарушения половой дифференцировки мозга (член-корр. НАН и АМН Украины, проф. А. Г. Резников), изучен ряд эндокринных препаратов (проф. В. В. Корпачёв).

В институте успешно проводятся исследования в области клинической эндокринологии. В частности, сформировалась украинская школа диабетологов во главе с академиком НАН, АМН Украины и РАМН А. С. Ефимовым, которая исследовала патогенез сахарного диабета и его осложнений, создала классификацию диабета, разработала методы его лечения. Большое внимание уделяется изучению патологии щитовидной железы (проф. Н. В. Ромашкан, В. А. Олейник), эндокринной патологии у детей (Е. А. Беникова, Е. В. Большова), разработке современных методов хирургического лечения эндокринных заболеваний (член-корр. АМН Украины И. В. Комиссаренко, С. И. Рыбаков), эпидемиологии эндокринных заболеваний (проф. В. И. Кравченко).

Эндокринология успешно развивается на кафедрах высших медицинских учебных заведений Украины. На кафедре эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца



В. Я. Данилевский
(1852–1939)



В. П. Комиссаренко
(1907–1993)



Михаил Бергер
(1944–2002)



Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца (Киев, 2002).

Первый ряд справа налево: доц. Ю. И. Комиссаренко, доц. Г. П. Михальчишин, проф. П. Н. Боднар, ассист. Л. О. Кононенко, доц. А. М. Приступюк. Второй ряд справа налево: ассист. М. И. Бобрик, доц. А. В. Щербак.

проф. П. Н. Боднар, доценты Г. П. Михальчишин, А. М. Приступюк, Ю. И. Комиссаренко, А. В. Щербак изучают проблему сахарного диабета и его осложнений, патологии щитовидной железы, полиэндокринных синдромов: кафедра, как главная среди медвузов Украины, успешно разрабатывает научно-методическое обеспечение преподавания эндокринологии, выпустила первый украиноязычный учебник по эндокринологии и более 10 учебных пособий.

Проблема сахарного диабета и патологии щитовидной железы изучается на кафедрах Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова (проф. Б. А. Зелинский, доц. М. В. Власенко), Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (М. П. Павловский, А. А. Сергиенко, Я. И. Томашевский, Е. В. Плешанов), Ивано-Франковского государственного медицинского университета (проф. В. И. Боцюрко, доц. Н. В. Скрипник), Одесского государственного медицинского университета (проф. Г. Ф. Генделеска, доц. В. В. Лакиза), Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (доц. А. И. Дегонский, доц. Т. Е. Михалченко). Днепропетровской государственной медицинской академии (член-корр. АМН Украины Т. А. Перцева, доц. Е. Н. Марцинчик).

Патология щитовидной железы изучается на кафедрах Буковинского (проф. И. И. Сидорчук, доц. В. А. Маслянюк), Тернопольского (проф. Н. В. Пасечко, доц. М. М. Франчак) и Крымского (проф. К. Ф. Селиванова, Д. Д. Дунаева) государственных медицинских университетов.

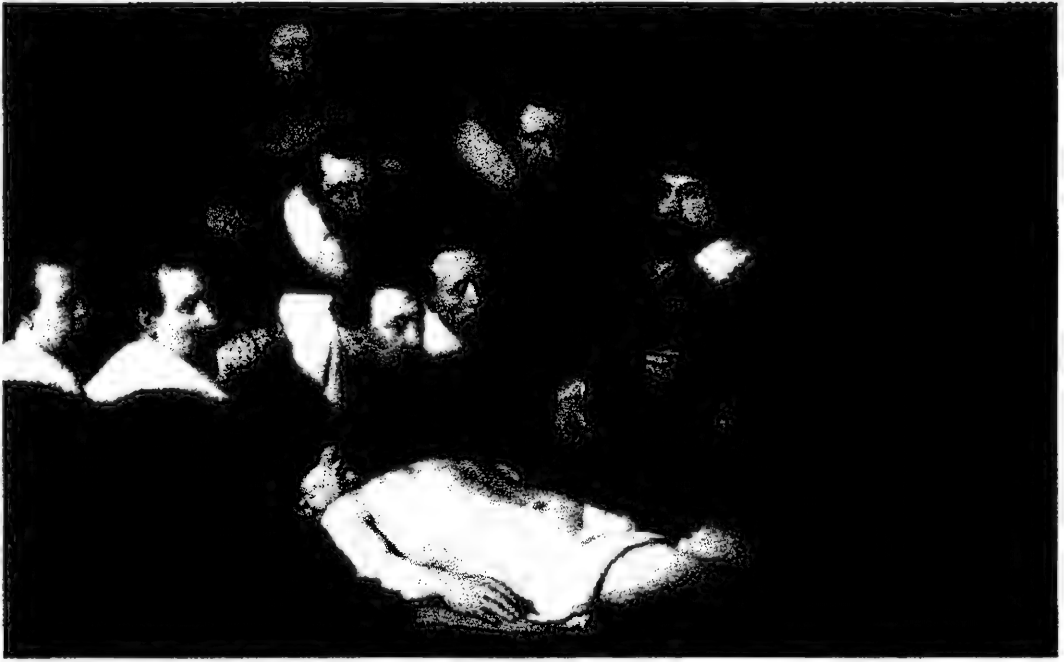


Рис. 1.1. Рембрандт. “Урок анатомии доктора Тюльпа” (1635, Музей Маурицхейс, Гаага)

Кроме того, учёные медвузов постоянно совершенствуют преподавание эндокринологии, ежегодно обмениваются опытом на совещаниях-семинарах, повышают познавательную деятельность студентов, добиваясь их внимания и интереса, подобно доктору Тюльпу из картины Рембрандта (рис 1.1).

В последние годы активно развиваются международные связи эндокринологов. Регулярно проводятся международные и европейские конгрессы по эндокринологии и сахарному диабету, работает Международная федерация сахарного диабета, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD). Среди врачей большим авторитетом пользуются международные и национальные журналы эндокринологического профиля (рис. 1.2.). Членами Ассоциации является около 15000 специалистов из 137 стран мира всех континентов. Среди члснов EASD широко представлены страны Европы – Великобритания, Германия, Дания, Испания, Польша, Швеция, Италия, Нидерланды, Украина. Из американского континента – США, Бразилия, Мексика. Из Африки – Египет, Камерун, Зимбабве. Из Азии – Япония, Индия, Китай. Достаточно представлена Австралия. На последнем 42-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Копенгагене (13–18 сентября 2006 года) среди более чем 2000 делегатов, от Украины было 62, в т.ч. все авторы данного учебника.

Более 23 лет своей деятельности отдал работе в EASD профессор из Дюссельдорфа (Германия) Михаэл Бергер (1944–2002). Он в разное время был руководителем группы обучения больных EASD, редактором журнала “Диабетология”, президентом

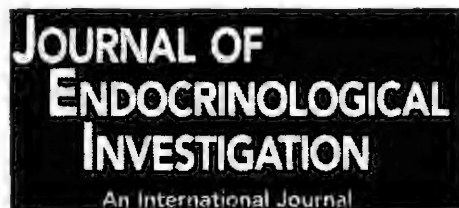


Рис. 1.2. Научные издания по эндокринологии

Ассоциации EASD, директором Центра по лечению и профилактике диабета при ВОЗ, вице-президентом Международной федерации по диабету (IDF), членом диабетологических ассоциаций отдельных стран, почётным доктором ряда университетов. Его исследования были посвящены патогенезу, лечению сахарного диабета и обучению больных диабетом.

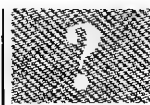
Ведущие учёные-эндокринологи Украины являются членами различных международных ассоциаций, обществ, принимают участие в работе международных конгрессов, конференций (Н. Д. Тронько, А. С. Ефимов, В. В. Корпачёв, В. А. Олсейник, Е. В. Эпштейн, А. Г. Резников, П. Н. Боднар, К. П. Зак, Ю. И. Караченцев, В. В. Полтораки, В. И. Кравченко, А. А. Сергиенко и др.)

Научная тематика Института эндокринологии и обмена веществ выполняется по рекомендации ВОЗ, комиссии Европейского сотрудничества, по соглашениям с правительствами США, Великобритании, Японии, Германии, Франции, Бельгии, Италии и др. Примером плодотворного международного сотрудничества является украинско-американский проект "Исследование рака и других заболеваний щитовидной железы в Украине в результате аварии на Чернобыльской АЭС", который выполняется сотрудниками Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины при участии Научного центра радиационной медицины АМН Украины. Проект выполняется с 1996 г., а результаты работы публикуются в ведущих международных журналах.

Значительные достижения в системе международного сотрудничества имеют высшие учебные заведения, которые готовят врачей для зарубежных стран. В Украине обучается около 10 тысяч студентов из 77 различных государств мира. Особенно активно в этом направлении работают Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Крымский государственный медицинский университет им. И. С. Георгиевского, Одесский медицинский университет и другие медицинские вузы Украины.

Эндокринология сегодня сформировалась как медико-биологическая наука, активно развивается в мире и решает проблемы патологии желёз внутренней секреции. Поэтому подготовка специалистов в этой области имеет первостепенное значение.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Что изучает эндокринология?
2. Где вырабатываются гормоны и какова их химическая природа?
3. Вклад учёных Украины в развитие эндокринологии.
4. Международные связи эндокринологов различных стран.
5. Составьте краткую историю развития эндокринологии своей страны (области, города).
6. Оцените достижения ученых вашего учебного заведения в развитии эндокринологии.



Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

2

Проф. Боднар П. Н.

2.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Гипоталамо-гипофизарная система представляет собой комплекс гипоталамической области промежуточного мозга и гипофиза. Её главная роль состоит в регуляции эндокринных и вегетативных функций и обеспечении жизнедеятельности организма.

Гипоталамус – отдел промежуточного мозга, представляющий собой скопление нервных клеток с афферентными и эфферентными путями. В нём расположено 32 пары ядер, обладающих нейросекреторной активностью (табл. 2.1, рис. 2.1, 2.2, 2.3).

Таблица 2.1

Ядра гипоталамуса

Супраоптические	Вазопрессин: регуляция осмотического давления и объёма внеклеточной жидкости Окситоцин: регуляция сокращения матки и выделения молока
Паравентрикулярные	Вазопрессин и окситоцин: регуляция осмотического давления и объёма внеклеточной жидкости, регуляция сокращения матки и выделения молока; ТРГ: регуляция функции щитовидной железы; КРГ: регуляция адренокортикальной функции, симпатической нервной системы, мозгового слоя надпочечных желез и аппетита
Супрахиазмальные	Регуляция циркадных ритмов и функции эпифиза. ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и вазопрессин
Аркуатные	СТРГ: стимуляция биосинтеза гормона роста; ГнРГ: регуляция гипофизарных гонадотропинов; Допамин: ПИГ – пролактин-ингибитор-гормон, регуляция аппетита
Перивентрикулярные	Соматостатин: ингибитор секреции СТГ
Вентромедиальные	СТРГ: стимуляция синтеза СТГ Соматостатин: ингибитор секреции СТГ

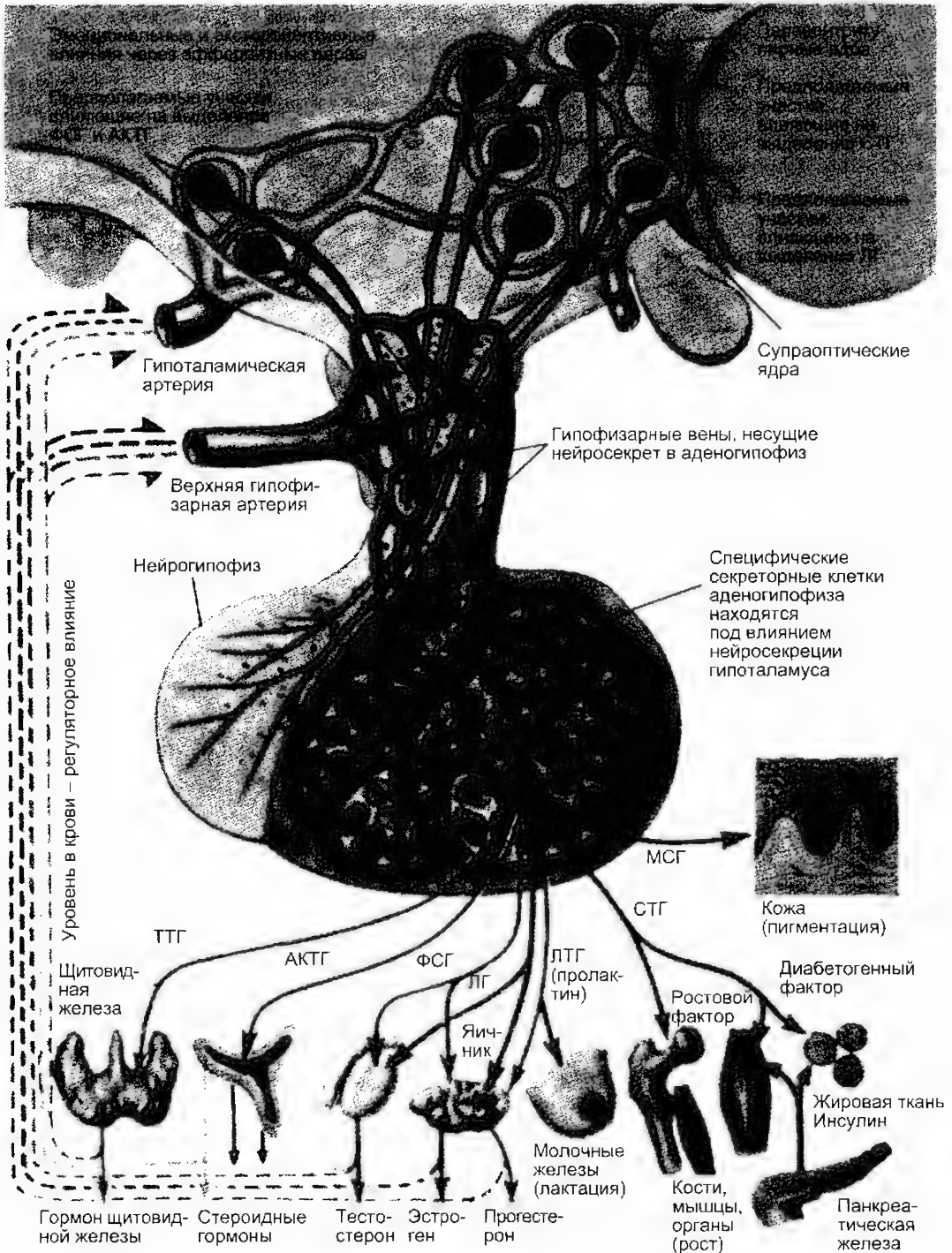


Рис. 2.1. Схема регуляции эндокринных желез (по Calvin Ezkin)

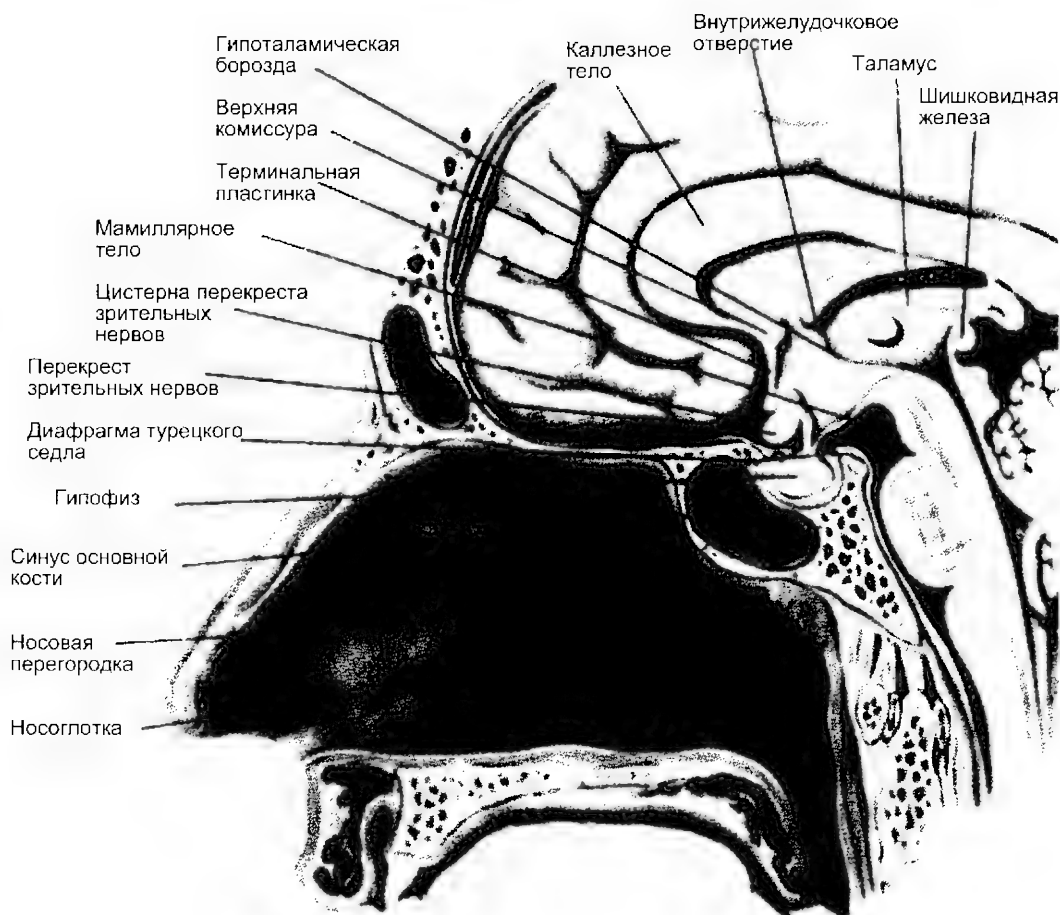


Рис. 2.2. Анатомия и топография гипофиза (по Calvin Ezkin)

Нейросекреторные клетки сосредотачиваются в передней области гипоталамуса, где образуют с каждой стороны супраоптическое и околожелудочковое ядра. В супраоптическом ядре секретируется вазопрессин, ответственный за осморегуляцию и объём жидкости, а также окситоцин, регулирующий сокращение матки и выделение молока. В околожелудочковом ядре, кроме вазопрессина и окситоцина, секретируется тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Область супраоптического и околожелудочкового ядер хорошо васкуляризована. Аксоны нейронов этих ядер, образуя гипоталамо-гипофизарный пучок, достигают задней доли гипофиза.

Нейросекрет супрахиазмального ядра регулирует циркадные ритмы и функцию эпифиза, вазоинтестинальный пептид и вазопрессин. В хвостатом ядре синтезируется соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ), гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), допамин, соматостатин, а также оно принимает участие в регуляции аппетита.

Соматостатин синтезируется в аркуатных, вентромедиальных и в перивентрикулярных ядрах тормозит секрецию соматотропина в гипофизе. Вентромедиальное ядро выделяет СТГ, соматостатин, функционирует как центр насыщения. Другие ядра гипоталамуса также играют важную роль: в латеральном гипоталамическом ядре находится центр голода, преоптическое пространство регулирует овуляцию у грызунов, передний гипоталамус курирует терморегуляцию (“центр охлаждения”), а в заднем гипоталамусе определяется “центр тепла”.

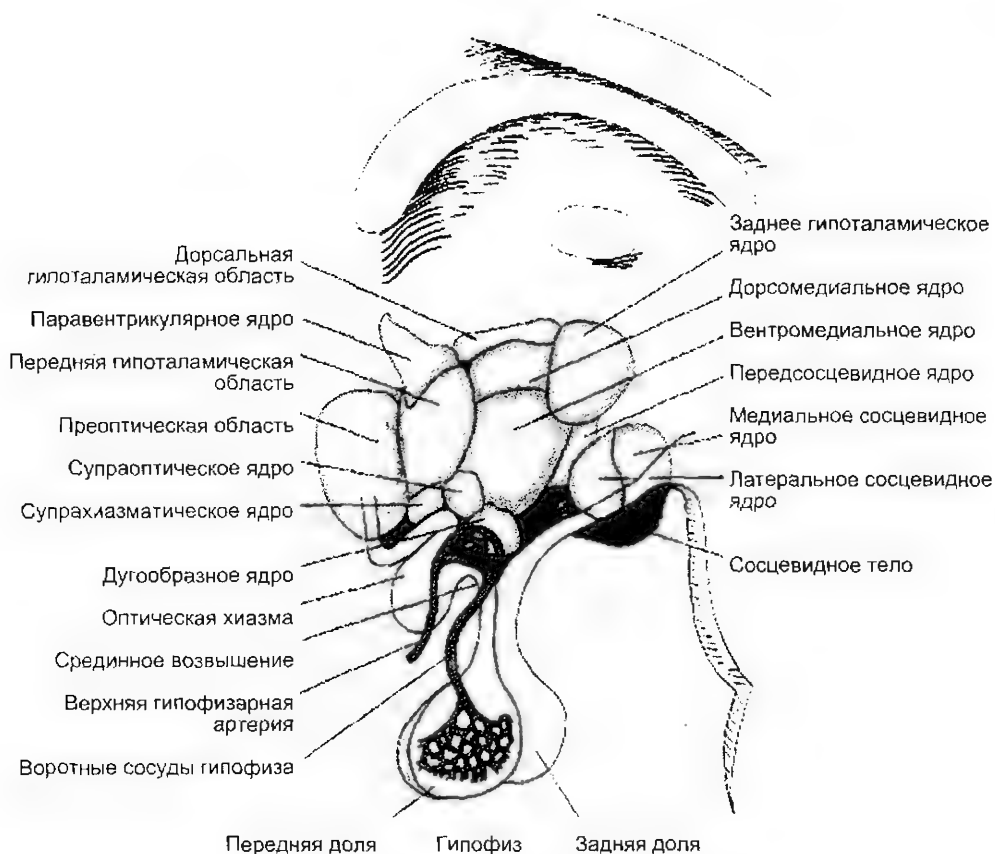


Рис. 2.3. Ядра гипоталамуса (по Вильям Ф. Ганонг)

Гормоны гипоталамуса. В ядрах гипоталамуса синтезируются гипофизотропные гормоны, стимулирующие или тормозящие синтез и секрецию гормонов гипофиза. Основными гормонами гипоталамуса являются: соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ), соматостатин, допамин, пролактин-рилизинг-гормон (ПРГ), тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ).

1. Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ) стимулирует синтез и секрецию гормона роста, продукцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), ак-

- тивизирует рост и обмен, регулирует иммунные функции и гомеостаз. СТГГ представляет собой сложный белок, состоящий из 191 аминокислоты, синтезируется в аркуатном и вентромедиальных ядрах.
2. Соматостатин тормозит секрецию гормона роста и тиротропного гормона, а также инсулина, глюкагона, гастрина, секретина и вазоактивного кишечного пептида (ВИП). Он синтезируется в аркуатном, паравентрикулярном, вентромедиальном ядрах гипоталамуса, а также в D-клетках островков поджелудочной железы, парафолликулярных клетках щитовидной железы, кишечнике.
 3. Допамин является пролактинингибирующим гормоном, влияет на лактотрофы гипофиза через воротную вену. Он образуется в аркуатных ядрах гипоталамуса.
 4. Пролактин-рилизинг-гормон (ПРГ) стимулирует секрецию пролактина. По своей структуре он близок к тиротропин-рилизинг-гормону, который у больных с первичным гипотирозом стимулирует биосинтез пролактина лактотрофами. ПРГ влияния на тиротрофы не оказывает. Стимулирующее влияние на секрецию пролактина оказывают вазоактивный кишечный пептид (ВИП) и серотонин.
 5. Тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует синтез и секрецию тиротропина. Он является трипептидом, синтезируется в нейронах медиальных отделов паравентрикулярных ядер.
 6. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) стимулирует синтез и секрецию кортикотропина, регулирует функцию симпатической нервной системы, мозгового слоя надпочечников и аппетит.
 7. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует синтез и секрецию гонадотропинов гипофиза - лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ГнРГ является декапептидом и синтезируется в аркуатных ядрах гипоталамуса.

В гипоталамо-нейрогипофизарной системе секретируются антидиуретический гормон (АДГ), известный как аргинин (или вазопрессин), а также окситоцин. Они синтезируются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. АДГ регулирует баланс воды, имеет сосудосуживающее действие, регулирует функцию сердечно-сосудистой системы. Окситоцин повышает тонус миометрия, протоков молочных желез, чем усиливает выделение молока.

Гормоны гипофиза. В передней доле гипофиза синтезируется шесть тропных гормонов: кортикотропин (АКТГ), соматотропин (СТГ, гормон роста), пролактин (ПРЛ), тиротропин (ТТГ), гонадотропины: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Гормонами задней доли гипофиза являются антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) и окситоцин. Тропные гормоны передней доли гипофиза условно разделяются на три группы: кортикотропинсвязанные пептиды – АКТГ; соматомаммотропины (соматотропин, пролактин) и гликопротеины – ЛГ, ФСГ, ТТГ.

1. Кортикотропин является сложным пептидным гормоном. В состав его прогормона (проопиомеланокортина) входит β -липотропный гормон, меланоцитостимулирующий гормон, β -эндорфин и аминотерминальный фрагмент. АКТГ стимулирует биосинтез кортизола, андрогенов и альдостерона в надпочечных железах, а также их рост и кровоснабжение. При его избытке за счёт МСГ увеличивается гиперпигментация при болезни Аддисона. β -липотропный гормон имеет липолитическое и опиоидное действие. Секреция АКТГ имеет пульсирующий характер и максимально проявляется в 6–8 ч. утра, а минимально – в 22–24 ч.
2. Соматотропин является полипептидом, синтезируется соматотрофами передней доли гипофиза и состоит из 191 аминокислоты. Гормон роста обеспечивает линейный рост, синтез белка органов и тканей. Ростовой эффект СТГ опосредован через инсулиноподобный фактор роста – I (ИФР-I, соматомедин C). Поэтому ИФР-I активирует синтез белка, обмен аминокислот, снижает экскрецию азота. Самостоятельное влияние СТГ на эти процессы не доказано.

Влияние СТГ и ИФР-I на углеводный и липидный обмен в значительной степени имеет противоположный характер. К примеру, СТГ снижает чувствительность тканей к инсулину, утилизирует глюкозу экстрапечёчными тканями и увеличивает гликогенез в печени, уровень гликемии, липолиз, кетонемия. В то же время ИФР-I имеет противоположное влияние. Лишь гликогенез печени стимулирует СТГ, ИФР-I, инсулин и глюкокортикоиды.

Секрецию соматотропина увеличивает сон, физические упражнения, стресс, гипогликемия, гормоны (соматостатин, кортикотропин), серотонин, допамин. Уменьшение секреции соматотропина наблюдается при постпрандиальной гипергликемии, гиперпродукции свободных жирных кислот, под влиянием гормонов (соматостатин, соматотропин, прогестерон, глюкокортикоиды), при патологических состояниях (ожирение, акромегалия, гипотироз, гипертироз). Максимальная секреция гормона роста наблюдается ночью через 2–3 часа после засыпания.

3. Пролактин является полипептидом, состоит из 198 аминокислот, синтезируется в лактотрофах передней доли гипофиза. Во время беременности и лактации он усиливает биосинтез и секрецию молока, стимулирует экскрецию воды и задержку натрия, тормозит секрецию гонадотропинов, имеет иммуномодулирующее действие.

Активация секреции пролактина наблюдается во время беременности, под влиянием сна, физических упражнений, гипогликемии, фармакологических агентов (эстрогенов, ТРГ, ВИП, допамина, вкрапамила), на фоне отдельных заболеваний (при опухоли гипофиза, поражениях гипоталамуса и гипофиза, гипотирозе, хронической недостаточности почек, тяжёлых заболеваниях печени).

Торможение секреции пролактина наступает под влиянием агонистов допамина (леводопа, бромкриптин, парлодел), гамма-аминобутировой кислоты (ГАБА), а также при псевдогипопаратирозе, аутоиммунном гипофизите, других поражениях гипофиза.

4. Тиротропин (ТТГ) является гликопротеидом, состоящим из двух субъединиц – α и β .

α -субъединица состоит из 89 аминокислот и является гормонально-неактивной, а β -субъединица имеет 112 аминокислот и является гормонально-активной, отражающей специфичность ТТГ. Тиротропин стимулирует все функции щитовидной железы: биосинтез гормонов, секрецию, гиперплазию и васкуляризацию.

Секрецию тиротропина стимулирует ТРГ гипоталамуса, а угнетают гормон соматостатин и допамин.

5. Гонадотропины: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) являются гликопротеидами, состоящими из двух субъединиц – α и β . Специфичность и активность гормонов зависит от β -субъединицы, которая содержит 115 аминокислот. Оба гонадотропина (ЛГ и ФСГ) через рецепторы яичников и яичек регулируют стероидогенез и гаметогенез.

ЛГ вызывает овуляцию, образование жёлтого тела и секрецию эстрогенов, прогестерона. У мужчин он активизирует функцию клеток Лейдига и синтез тестостерона. ФСГ в яичниках стимулирует созревание фолликулов, синтез и секрецию эстрогенов. У мужчин ФСГ активизирует функцию клеток Сертоли в яичках и сперматогенез.

2.2. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА

Болезнь Иценко – Кушинга – нейроэндокринное заболевание с поражением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся гиперкортицизмом.

Этиология и патогенез. Заболевание часто развивается после инфекций, интоксикаций, психической и черепно-мозговой травм, родов, воспалительных заболеваний центральной нервной системы, опухоли гипофиза (кортикотропиномы), “пустого” турецкого седла.

Основу патогенеза болезни Иценко – Кушинга составляет повышение секреции кортиколиберина и кортикотропина с последующим усилением стероидогенеза и развитием эндогенного гиперкортицизма. Вышеприведенный механизм является следствием уменьшения дофаминовой активности мозга.

Клиника. Ведущим клиническим проявлением болезни Иценко – Кушинга является гиперкортицизм с характерным симптомокомплексом. В Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины выделяют основные клинические синдромы болезни Иценко – Кушинга.

Астеноневротический синдром встречается в 96,6 % случаев и характеризуется поражением нервной и мышечной систем, общей слабостью, снижением трудоспособности, неустойчивым настроением, расстройством психики.

Гипертензионный синдром с частотой 91,4 % характеризуется устойчивой артериальной гипертензией со свойственными ей проявлениями и последствиями.

Остеопоротический синдром имеет место у 88,4 % и проявляется болью в костях, симптомами вторичного радикулита, системным остеопорозом костей.

Диспластическое ожирение наблюдается у 93,6 % и проявляется неравномерным распределением жировой клетчатки с преимущественным отложением в области живота, спины, груди, лица на фоне относительно тонких верхних и нижних конечностей (рис. 2.4, 2.5).

Расстройство половой функции встречается у 72 % больных и характеризуется нарушением менструальной функции, бесплодием, гирсутизмом, лактореей у женщин, импотенцией, стерильностью у мужчин.

Изменения углеводного обмена проявляются нарушенной толерантностью к углеводам у 62 % и явным сахарным диабетом у 34,9 %. Для дерматологического синдрома характерна тонкая, сухая, цианотичная кожа с наличием акне на груди и спине. Внизу живота, в области плеч, груди, внутренней поверхности бёдер наблюдаются багрово-красные полосы растяжения с цианотичным оттенком (рис. 2.5).

Течение болезни Иценко – Кушинга имеет прогрессирующий характер с быстрым развитием симптомов и осложнений. В течении заболевания выделяют легкую, среднюю и тяжелую форму, стадию обострения и ремиссию, а в качестве осложнений – стероидную кардиопатию, энцефалопатию и диабет.

Легкая форма характеризуется умеренной выраженностью симптомов. Наблюдается ожирение с диспластическим отложением жира, характерные стрии, артериальная гипертензия. Средняя степень тяжести характеризуется выраженным проявлением всех симптомов: наблюдаются расстройства половой системы, остеопоротическое поражение скелета, трофические язвы и гнойничковые поражения кожи, расстройства углеводного обмена, развитие стероидного диабета. При тяжелой форме течения болезни наблюдается выраженное проявление всех симптомов и различные осложнения: сердечно-легочная недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, переход стероидного диабета в истинный, прогрессирующая мышечная слабость, атрофия мышц, тяжелые психические расстройства.



Рис. 2.4. Внешние проявления болезни Иценко – Кушинга



Рис. 2.5. Полосы растяжения
при болезни Иценко – Кушинга

Диагноз. Распознавание болезни проводится на основании клинических проявлений гиперкортицизма. Первым лабораторным методом, подтверждающим диагноз, является определение уровня кортизола и его метаболитов в крови и моче. Значительное увеличение уровня кортизола свидетельствует о наличии гиперкортицизма. Диагноз подтверждается повышением базального уровня кортикотропина, повышением секреции биосинтеза кортизола, а также нарушением биоритма их биосинтеза. Используют также определение экскреции гормона с мочой.

Клинико-лабораторные показатели болезни Иценко – Кушинга нуждаются в подтверждении с помощью топической диагностики. С этой целью используют методы лучевой, радионуклидной и ультразвуковой диагностики. Наиболее распространенными методами визуализации аденом гипофиза являются компьютерная и магнитно-резонансная томография. Эти методы исследования дают возможность обнаружить аденому размером до 3 мм. Они также дают возможность дифференцировать двустороннюю гиперплазию надпочечных желез от односторонних опухолей.

Дифференциальную диагностику болезни Иценко – Кушинга необходимо проводить с синдромом Иценко – Кушинга (глюкокортицизмом), функциональным гиперкортицизмом при диспитуитаризме пубертатно-юношеского периода, при котором наблюдается артериальная гипертензия, стрии, нарушение углеводного обмена, менструальной функции, ожирение. Для диспитуитаризма характерны также незначительные изменения уровня гормонов, отсутствие изменения костной системы.

Глюкокортицизм по клинике не отличается от болезни Иценко – Кушинга. Диагноз её можно подтвердить высоким уровнем кортизола плазмы, снижением уровня кортикотропина, отсутствием реакции коры надпочечных желез на введение АКТГ или дексаметазона, которые подтверждают их автономный режим работы.

У взрослых болезнь Иценко – Кушинга необходимо дифференцировать с ожирением. При нём увеличивается уровень и скорость биосинтеза кортизола, но они нормализуются параллельно со снижением веса.

Примеры диагноза:

- Болезнь Иценко – Кушинга, средней тяжести в стадии обострения. Стероидная кардиопатия. Стероидная энцефалопатия.
- Болезнь Иценко – Кушинга, легкая форма в стадии ремиссии. Стероидный диабет.

Лечение. Для лечения болезни Иценко – Кушинга показана медикаментозная терапия, хирургическое и лучевое лечение. При лёгкой и частично средней тяжести используется базисная терапия блокаторами стероидогенеза в надпочечных железах. С этой целью в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины рекомендуют митотан (США). Препарат применяется при обострении заболевания 8–10 г в сутки и по 250–300 г на курс лечения. Перед приёмом его необходимо размешивать в столовой ложке растительного масла. Во время ремиссии доза снижается до 1–2 г в сутки.

Показано применение блокаторов биосинтеза кортикотропина. С этой целью используется бромкриптин 2,5–5 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев или каберголин 1–2 мг дважды в неделю. При наличии хронической недостаточности надпочечных желез показана кортикостероидная терапия, при остеопорозе – препараты кальция, стероидном диабете – инсулинотерапия.

С целью хирургического лечения используется транссфеноидальная аденомэктомия, чрезкатетерная чрезвенная деструкция надпочечных желёз.

Из лучевой терапии показана селективная протонолтерапия гипофиза, телсгамматерапия гипоталамо-гипофизарной зоны.

Основной целью лечения – достижение клинической, гормональной, психической и социальной ремиссии заболевания.

2.3. АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия – заболевание гипофиза, в основе которого лежит гиперпродукция соматотропина. Характеризуется усилением роста скелета, внутренних органов и тканей, укрупнением черт лица, нарушением обмена веществ.

Этиология и патогенез. Причиной акромегалии в 95 % случаев является аденома гипофиза (соматотропинома), которая обеспечивает избыточную секрецию соматотропина. Кроме того, она может развиваться вследствие патологии гипоталамуса, гиперпродукции инсулиноподобного фактора роста, повышения чувствительности периферических тканей к соматотропину, эктопированной секреции соматотропина во внутренних органах (лёгких, яичниках, бронхах, органах пищеварения при злокачественных опухолях в них). Развитие акромегалии возможно после инфекционных, воспалительных заболеваний и травм ЦНС.

Клиника. Основным проявлением акромегалии является укрупнение черт лица, кистей, стоп, увеличение внутренних органов. Заболевание развивается постепенно в течение нескольких лет. При осмотре обращают на себя внимание увеличение надбров-



Рис. 2.6. Случай акромегалии, описанный Пьером Мари в 1886 году



Рис. 2.7. Укрупнение черт лица и диастема у больного акромегалией



Рис. 2.8. Внешний вид больного акромегалией

ных дуг, языка, носа, укрупнение и выступание нижней челюсти, появление щелей между зубами, огрубение голоса, появление кожных складок на лбу, укрупнение носо-губной складки (табл. 2.2) (рис. 2.6, 2.7, 2.8).

Таблица 2.2

Основные признаки акромегалии

(Е. И. Марова, 1999)

Укрупнение конечностей	100 %
Изменение внешности	98 %
Головная боль	86 %
Парестезии	78 %
Огрубение голоса	76 %
Боли в суставах, спине	68 %
Отёчность лица и рук	67 %
Потливость	62 %
Снижение трудоспособности	61 %
Нарушение менструального цикла	60 %
Снижение либидо и потенции	37 %
Расстройства зрения	36 %
Боли в области сердца	35 %

Укрупнение конечностей	100 %
Укрупнение черт лица	100 %
Изменения на ЭКГ	88 %
Отёчность лица, рук	71 %
Увеличение щитовидной железы	70 %
Проксимальная миопатия	50 %
Гиперпролактинемия	40 %
Потливость	36 %
Гирсутизм	32 %
Артериальная гипертензия	30 %
Деформация скелета	21 %
Метаболические нарушения	25–100 %

Кроме того, для акромегалии характерны головные боли, парестезии, снижение рефлексов, потливость,

боли в суставах, снижение трудоспособности, потенции, нарушение менструального цикла. У некоторых больных определяют снижение остроты и ограничение полей зрения (бitemпоральную гемиянопсию), атрофию зрительных нервов.

У больных акромегалией наблюдается спланхомегалия: увеличение размеров сердца, печени, других внутренних органов. С течением заболевания появляются признаки сердечной, лёгочной и печёночной недостаточности. У них рано развивается атеросклероз, артериальная гипертензия. Кардиомегалия (“акромегалоидное сердце”) развивается вследствие увеличения в миокарде мезенхимальной ткани, артериальной гипертензии и ИБС.

Для больных акромегалией характерно нарушение практически всех видов обмена веществ. Повышение уровня соматотропина приводит к нарушению углеводного, липидного и минерального обмена. Нарушение углеводного обмена у 25 % больных проявляется сахарным диабетом. Для него характерна резистентность к сахароснижающим средствам, особенно к инсулинотерапии.

Если соматотропинома развивается у детей или подростков до закрытия зон роста, то заболевание проявляется гигантизмом.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для диагностики акромегалии необходимо в первую очередь оценить клиническую картину, прогрессирующий характер симптоматики. Некоторую помощь может оказать сравнение фотографий больного в разные периоды его жизни.

Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием, КТ или МРТ, которые определяют увеличение размеров турецкого седла (рис 2.9, 2.10). Определённую роль в диагностике играет определение соматотропина натощак. У здоровых людей в возрасте 20–50 лет он равняется 0–10 нг/мл. Иногда для уточнения диагноза используют функциональные пробы, инсулино-гипоталамическую пробу, тест с соматостатином, который стимулирует секрецию соматотропина, а прием бромкриптоина подавляет его секрецию у больных акромегалией. Необходимо также учитывать ритм секреции соматотропина. У здоровых людей пик его секреции приходится на ночные часы, а при акромегалии ночной пик отсутствует. У больных повышается концентрация ИФР-1, что свидетельствует об избытке соматотропина. Дифференциальный диагноз акромегалии необходимо проводить с гипотирозом и болезнью Педжета. При этом необходимо учитывать симптоматику, свойственную этим заболеваниям.

Лечение. Для лечения акромегалии используют медикаментозный, хирургический и лучевой методы. Критерием положительного эффекта лечения акромегалии является снижение уровня соматотропина ниже 5 нг/мл, нормализация концентрации ИФР-1.

Медикаментозная терапия рекомендуется при несложнённых и непрогрессирующих аденомах гипофиза. С этой целью используются бромкриптин (парлодел) и каберголин (достинекс) – агонисты дофамина. Бромкриптин используется в дозе 2,5–10 мг/сутки, а каберголин назначается по 0,5 мг два раза в неделю. В последние годы для подавления секреции соматотропина используется длительно действующий синтетический аналог соматостатина – октреотид, который существенно снижает уровень гормона роста и уменьшает размеры аденомы.



Рис. 2.9. Рентгенограмма турецкого седла (аденома гипофиза)

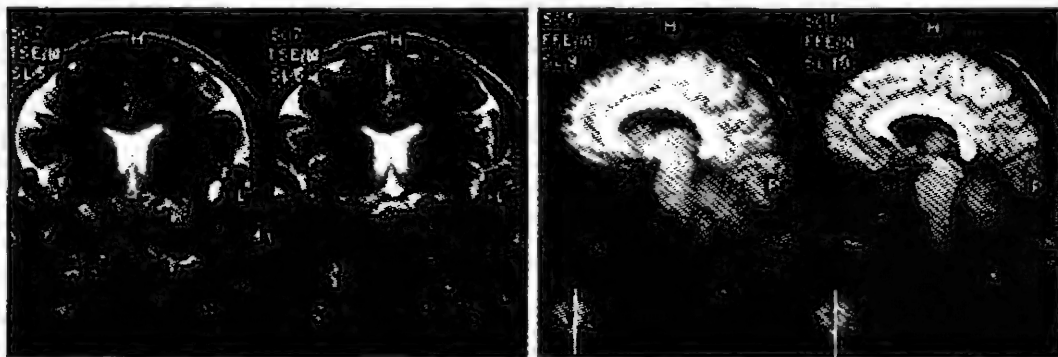


Рис. 2.10. Магнитно-резонансная томография аденомы гипофиза

При аденомах значительных размеров, прогрессирующей симптоматике акромегалии показано оперативное лечение.

Лучевая терапия показана при невозможности проведения оперативного лечения. С этой целью используются телегамматерапия, облучение протоновым пучком на область гипофиза или имплантация радиоактивного золота в опухоль. Эффективность лучевой терапии составляет 60–80 %.

Выбор метода лечения зависит от состояния органа зрения, размеров и характера роста аденомы, уровня соматотропина, возраста больного, наличия заболеваний внутренних органов. Прогрессирующая потеря зрения является абсолютным показанием для хирургического лечения.

2.4. СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Синдром гиперпролактинемии – симптомокомплекс, в основе которого лежит гиперпродукция пролактина. Он развивается чаще всего вследствие заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, а может быть вторичным проявлением некоторых эндокринных и соматических заболеваний.

Этиология и патогенез. Основной причиной синдрома гиперпролактинемии является пролактинома. Она составляет треть всех аденом гипофиза. Её размеры могут быть от микроаденомы до инвазивной экстракapsлярной опухоли. Проявления синдрома возможны при других аденомах гипофиза (соматотропинома, кортикотропинома, гонадотропинома), гормонально-неактивных аденомах, повреждении гипофиза, синдроме “пустого” турецкого седла, краниофарингиоме, инфекционных, воспалительных, инфильтративных, травматических заболеваниях гипоталамуса.

Некоторые эндокринные заболевания – первичный гипотироз, болезнь Аддисона, поликистоз яичников, эктопические опухоли, продуцирующие гормоны, – сопровождаются симптомами гиперпролактинемии.

Гиперпродукция пролактина возможна и при соматических заболеваниях – хронической почечной недостаточности, циррозе печени, приёме лекарственных средств, стимулирующих секрецию пролактина – резерпин, метилдопа, галоперидол, всрапамил, циметидин, опиоиды, эстрогены.

Избыточная продукция пролактина приводит к дисфункции системы гипоталамус – гипофиз – половые железы, нарушению цикличности выделения гонадотропинов, расстройству репродуктивной и сексуальной функций больных.

Клиника. Классическим проявлением гиперпролактинемии являются галакторея, аменорея и бесплодие. Клинические симптомы гиперпролактинемии можно разделить на три группы: галакторею, половую дисфункцию и связанные с ростом опухоли. Для женщин характерны галакторея, аменорея, гипотрофия половых органов и ожирение. Для мужчин – бесплодие, импотенция, гинекомастия, иногда лакторея.

Наиболее частой причиной обращения женщин является нарушение менструального цикла и/или бесплодие. Первое варьирует от олигоменструации до аменореи, чаще всего вторичной. Галакторея редко бывает первым симптомом и еще реже – основной жалобой. Иногда даже при значительно увеличенном уровне пролактина она отсутствует. Её степень варьирует от обильной, спонтанной до единичных капель при сильном надавливании на грудь. Выраженность галактореи обычно оценивают по следующей шкале:

- +/- непостоянная галакторея;
- + лакторея, единичные капли при сильном надавливании;
- ++ лакторея струйно или обильные капли при несильном надавливании;
- +++ спонтанное отделение молока.

Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является одной из основных жалоб. У большинства больных снижено либидо, отсутствует оргазм, наблюдается фригидность, головные боли, в том числе по типу мигрени; головокружения. У некоторых больных

отмечаются эмоционально-личностные расстройства, склонность к депрессивным состояниям; различные неспецифические жалобы – повышенная утомляемость, слабость, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации. Мужчины предъявляют жалобы на импотенцию и снижение либидо. Гинекомастия и галакторея встречаются относительно редко. Основной причиной гиперпролактинемии у них являются микроаденомы гипофиза, вследствие чего в клинике преобладают симптомы выпадения трофических гормонов гипофиза и роста внутричерепной опухоли: головные боли и нарушения зрительных функций.

Диагноз. Помимо клинических симптомов, целесообразно проведение лабораторно-инструментального обследования, которое состоит из 4-х этапов:

- 1) подтверждение наличия гиперпролактинемии путем определения сывороточного уровня пролактина;
- 2) исключение симптоматических форм;
- 3) уточнение состояния аденогипофиза и гипоталамуса (рентгенография черепа, компьютерная или магнито-резонансная томография головы, каротидная ангиография);
- 4) уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии. Серьезным подозрением на наличие пролактиномы являются галакторея, олигоменорея, аменорея и бесплодие у женщин, импотенция и снижение либидо у мужчин. Опухоль удаётся визуализировать с помощью рентгенологического исследования, КТ или МРТ. Диагноз подтверждается наличием уровня пролактина крови выше нормы (норма 1,1–5,7 мкУ/л). При незначительном повышении уровня пролактина необходимо исключить другие причины гиперпролактинемии – беременность, кормление грудью, прием эстрогенов, пероральных контрацептивов, раздражение сосков, половые сношения у женщин, первичный гипотироз, болезни печени, почечная недостаточность, травмы грудной клетки, операции на ней, опоясывающий лишай, применение лекарственных средств (резерпин, фенотиазины, метилдофа, метоклопрамид, сульпирид).

Лечение. Основной целью лечения пролактиномы является нормализация секреции пролактина, восстановление репродуктивной функции, устранение других симптомов заболевания. Для этого используется медикаментозная терапия, хирургическое лечение и лучевая терапия.

Медикаментозная терапия рекомендуется при неосложненных и непрогрессирующих микроаденомах. Для этого используются агонисты дофамина – бромкриптин и каберголин. Бромкриптин (парлодел) стимулирует допаминовые рецепторы гипоталамуса, гипофиза и тормозит секрецию пролактина. Лечение начинают с маленьких доз: 0,625–1,25 мг, увеличивая до $\leq 7,5$ мг в день. Дозу увеличивают постепенно, до нормализации уровня пролактина крови, устранения симптомов болезни.

Каберголин (достинекс) как агонист допаминовых рецепторов лактотрофов аденогипофиза имеет выраженный и длительный эффект. Препарат назначается с дозы 0,25–0,5 мг два раза в неделю. Он эффективнее бромкриптина, активнее снижает секрецию пролактина, уменьшает размеры пролактиномы. Агонисты допаминовых

рецепторов – бромкриптин, каберголин – у 80–90 % больных с микроаденомами и у 60–70 % с макроаденомами нормализуют уровень пролактина.

Хирургическое лечение микроаденомы проводится, когда медикаментозная терапия в течение 5 лет не достигает эффекта. Эффективность хирургического лечения пролактином составляет для микроаденомы – 85 % и для макроаденомы – 80 %. При этом используется транссфеноидальный микрохирургический подход.

Лучевая терапия является резервной после хирургического лечения, когда агонисты дофамина неэффективны или есть противопоказания для оперативного вмешательства.

Прогноз у подавляющего числа больных удовлетворителен.

2.5. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипопитуитаризм – (гипофизарная недостаточность) – заболевание, вызванное полным или частичным выпадением секреции тропных гормонов аденогипофиза и проявляющееся недостаточностью периферических эндокринных желёз.

Классификация. В клинике выделяют изолированный, частичный и тотальный гипопитуитаризм.

- *Изолированный гипопитуитаризм* – снижение секреции только одного тропного гормона аденогипофиза (гипогонадотропный гипогонадизм, недостаточность гормона роста).
- *Частичный (парциальный) гипопитуитаризм* – сочетанное выпадение секреции двух или трёх (но не всех) тропных гормонов гипофиза.
- *Тотальный гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм)* – снижение или прекращение биосинтеза всех тропных гормонов аденогипофиза.
- *Межуточно-гипофизарная недостаточность* – сочетание гипопитуитаризма и несахарного диабета.

Этиология гипопитуитаризма зависит от различных факторов, поражающих гипоталамус и гипофиз. Чаще всего это ишемические (инфарктные), инвазивные, инфильтративные, травматические, иммунологические, ятрогенные, инфекционные, идиопатические, изолированные поражения отдельных клеток средней доли аденогипофиза.

1. Ишемическое поражение гипофиза как причина гипопитуитаризма впервые описано Симмондсом (1914), а затем Шиханом (1937). Оно развивается после тяжёлого послеродового кровотечения вследствие сосудистого коллапса, вазоспазма гипофизарных артерий. Известно, что во время беременности гипофиз увеличивается в размерах, имеет усиленное кровоснабжение и является чувствительным к гипоксии. Подобная патология развивается примерно у 32 % женщин с тяжёлым послеродовым кровотечением. Описаны спонтанные геморрагические инфаркты опухолей гипофиза (гипофизарная апоплексия).
2. Инвазивные поражения гипофиза, гипоталамических ядер или гипоталамо-гипофизарной портальной венозной системы часто бывают причиной гипопитуитаризма. Это прежде всего аденомы гипофиза различных размеров, краниофарингиома, опухоли центральной нервной системы (менингиома, хордома, глиома), а также метастазы опухолей, аневризмы сосудов.

3. Инфильтративные заболевания (саркоидоз, гемохроматоз, гистиоцитоз Х) часто бывают причиной манифестации гипопитуитаризма. При саркоидозе чаще наблюдается недостаточность гормонов не только аденогипофиза, но и нейрогипофиза, проявляющаяся несахарным диабетом.

Послеродовой гипопитуитаризм носит название болезни Шихана.

Гемохроматоз, как болезнь избытка негемоглобинового железа, характеризуется тяжёлым заболеванием печени, кожи, сахарным диабетом. А инфильтрация железа в аденогипофизе приводит к гипопитуитаризму, и первым его проявлением является гипогонадизм.

Гистиоцитоз Х проявляется инфильтрацией гистиоцитами органов и тканей, в т.ч. гипоталамуса, развитием несахарного диабета и недостаточностью аденогипофиза.

4. Тяжёлые травматические поражения аденогипофиза и гипоталамуса могут быть причиной их недостаточности – гипопитуитаризма.
5. Аутоиммунный гипофизит часто развивается у женщин в период беременности или после родов. У 50 % он встречается одновременно с другими эндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. Вследствии лимфоцитарной инфильтрации аденогипофиза развивается гипопитуитаризм со вторичным гипотирозом и гипокортицизмом.
6. Ятрогенный гипопитуитаризм развивается вследствие хирургического или радиологического лечения заболеваний аденогипофиза или близлежащих органов.
7. Инфекционные заболевания – туберкулёз, сифилис, микозы, а иногда и препараты, которые применяются для их лечения, могут быть причиной гипопитуитаризма.
8. Идиопатический гипопитуитаризм развивается вследствие аутосомно-рецессивного наследования, связанного с X-хромосомой. Он часто имеет семейный характер.
9. Изолированный гипопитуитаризм или монотропная недостаточность аденогипофиза связана с генами специфических гормонов передней доли гипофиза: СТГ, АКТГ, ГнТГ, ТТГ, ПРЛ.

Клиника. Ранние симптомы: заболевание начинается с признаков, отражающих недостаточность гонадотропной функции гипофиза. В подростковом возрасте развиваются признаки гипогонадотропного гипогонадизма с евнухоидными пропорциями тела и задержкой пубертации. Костный возраст отстаёт от паспортного, задерживается окостенение горланных хрящей, снижается обоняние. У мужчин снижается либидо и потенция, уменьшаются размеры яичек, выпадают волосы на лице, в подмышечных впадинах, на лобке. У женщин снижается либидо, нарушается менструальный цикл, выпадают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, уменьшаются молочные железы и развивается атрофия половых органов. Недостаточность секреции соматотропина у детей и подростков сопровождается замедлением темпов роста, а у взрослых может быть причиной гипогликемических реакций. Снижение секреции тиротропина в детском возрасте вызывает задержку в физическом и психическом развитии. У взрослых

развивается гипотироз с характерными признаками. Недостаток кортикотропина приводит к гипокортицизму, особенностью которого является отсутствие гиперпигментации. Большие пониженной упитанности, кожа бледная, резко выражена мышечная слабость, наблюдается артериальная гипотензия, брадикардия, частые диспептические расстройства, выражены признаки гипогонадизма. При опухолях гипофиза наблюдаются изменения со стороны глазного дна, битемпоральная гемиянопсия. При поражении гипоталамуса могут быть сахарный диабет, нарушения терморегуляции, апатиты и сна. При кровоизлияниях в опухоль гипофиза может развиваться синдром острого гипопитуитаризма с резкой головной болью, коллапсом, менингеальными симптомами, внезапным снижением зрения. Послеродовой гипопитуитаризм связан с некрозом передней доли гипофиза.

Диагноз. Для подтверждения диагноза имеет значение анамнез (травмы, воспалительные заболевания, массивные кровопотери), последовательность развития клинических признаков, характер течения болезни. Для установления причин гипопитуитаризма необходима рентгенография, компьютерная томография, МРТ-томография черепа и турецкого седла. Исследование глазного дна и полей зрения также способствует установлению причины заболевания.

Пример диагноза: Гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, гипотироз, гипогонадизм).

Диагностические гормональные тесты. Определение базального уровня тропных гормонов гипофиза – фоллиotropина, лютропина, кортикотропина, тиротропина, соматотропина, а также эстрадиола, тестостерона, тироидных гормонов и кортизола. Во всех случаях наблюдается снижение уровня гормонов.

Важно помнить, что низкий базальный уровень гормонов периферических желез не имеет диагностического значения. Уточнение причины их снижения достигается проведением стимулирующих функциональных проб с хорионическим гонадотропином или кломифеном, с тиротропином или рифатироином, синактеном или метопироном.

Дифференцировать гипопитуитаризм необходимо в первую очередь с неврогенной анорексией.

Общие признаки: плохой аппетит, исхудание.

Отличие неврогенной анорексии: двигательная активность, сохранность вторичных половых признаков, начало болезни – с сознательного стремления похудеть, обычно у молодых девушек.

Лечение. Заместительная терапия для коррекции гормональной недостаточности. Гонадотропная недостаточность компенсируется у мужчин введением тестостеронпропионата, тестената, тестобромлечита, метилтестостерона, андриола, провирона. Доза контролируется уровнем тестостерона в крови. Женщинам проводится циклическая гормональная терапия этинилэстрадиолом, 10–15 мкг в день в течение 25 дней, а затем 5 дней медроксипрогестероном, 5–10 мкг в день. Методом выбора служит терапия кломифеном, 50 мкг в день в течение 5 дней, начиная с 5-го дня менструального цикла. При отсутствии эффекта применяют комбинированное лечение пергоналом в течение 12 дней до достижения уровня эстрадиола 1200 нг/мл, затем вводят

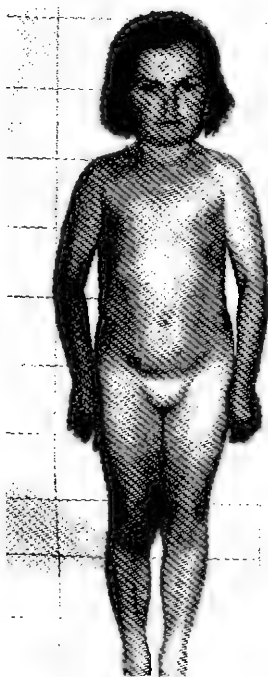


Рис. 2.11. Внешние признаки больной Е. 16 лет с соматотропной недостаточностью

хорионический гонадотропин для достижения овуляции. Недостаточность тиреотропной функции компенсируется систематическим приемом тиреоидных гормонов. Доза подбирается по уровню тироксина и трийодтиронина крови. Для компенсации недостаточности кортикотропина назначают глюкокортикоиды. Прием минералокортикоидов не показан в связи с достаточной минералокортикоидной функцией надпочечников.

Если причиной гипопитуитаризма является опухоль гипоталамо-гипофизарной области, показаны лучевая терапия (пучок протонов, гамма-терапия) или хирургическое вмешательство.

При кровоизлияниях в гипофиз неотложные мероприятия направлены прежде всего на борьбу с острой недостаточностью коры надпочечников.

Прогноз при адекватной заместительной гормональной терапии благоприятен для жизни и трудовой деятельности.

2.6. СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Соматотропная недостаточность – симптомокомплекс задержки роста, обусловленный дефицитом соматотропина. Иногда при нём определяется резко выраженная недостаточность тиротропина, кортикотропина, гонадотропина. Заболевание называют гипофизарным нанизмом, гипопитуитарной карликовостью, гипофизарной карликовостью или низкорослостью. По своей природе заболевание является неоднородным.

В клинической практике чаще всего выделяют следующие формы задержки роста:

1. Гипофизарный нанизм (соматотропная недостаточность).
2. Гипоталамический (церебральный) нанизм с недостаточным биосинтезом и секрецией соматолибрина.
3. Соматогенный нанизм, как следствие тяжелой патологии внутренних органов.
4. Тирогенный нанизм при первичном гипотирозе.
5. Депнаннизм, обусловленный психогенными и социальными факторами (депривационный нанизм).
6. Семейно-конституциональный нанизм.

7. Нанизм, обусловленный резистентностью рецепторов к соматотропину (синдром Ларона).
8. Нанизм хромосомно-генетической природы (синдромы Шерешевского–Тернера, Рассела – Сильвера, Ссккеля и др.).

Этиология и патогенез. Основными причинами гипофизарного нанизма являются генетические нарушения, травмы во время родов, нейроинфекции, токсоплазмоз, опухоли центральной нервной системы. Заболевание обычно является следствием поражения гипоталамуса и гипофиза, снижения чувствительности периферических тканей к соматотропину.

При гипофизарном нанизме определяется недостаточность практически всех тропных гормонов гипофиза. Однако ведущим является дефицит соматотропного и гонадотропных гормонов. Снижение уровня тиротропина умеренное, а кортикотропина – незначительное. В механизме заболевания лежит недостаточность тропных гормонов гипофиза и соответственно дефицит гормонов периферических эндокринных желез, которые и дают соответствующие клинические проявления.

Клиника. Отставание в росте у детей с гипофизарным нанизмом начинается с 2–5-летнего возраста, проявляется пропорциональным телосложением, характерным для детского возраста. Кожа обычно бледная с желтоватым оттенком. У взрослых она сухая, морщинистая, что придает им старческий вид. Обычно отмечается избыточное отложение жира в верхней части туловища. Волосы тонкие, редкие, прорезывание зубов запаздывает (рис. 2.11, 2.12).

На картинах испанского живописца Диего Веласкеса скорее всего изображены больные ахондроплазией (рис. 2.13), аутосомно-доминантным заболеванием,

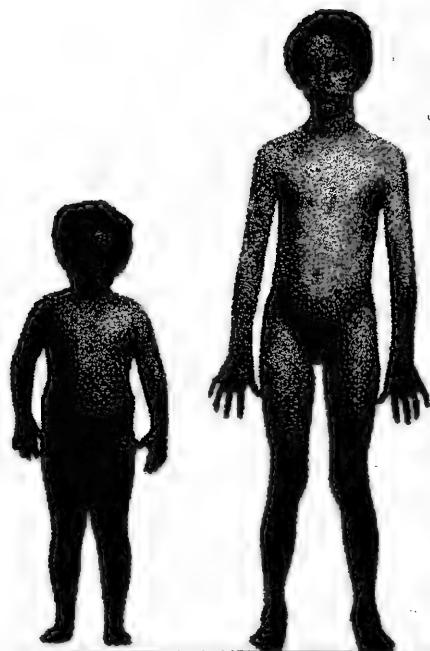


Рис. 2.12. Больная низкорослостью по сравнению с ровесницей нормального роста



Рис. 2.13.
Больная с ахондроплазией



Рис. 2.14. “Дитя из Вальескаса”, Диего Веласкес (около 1643–1645, Прадо, Мадрид)

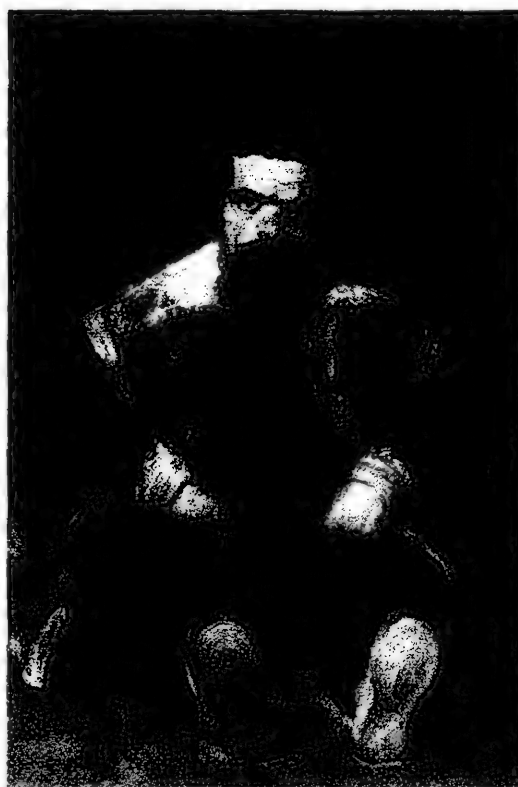


Рис. 2.15. “Дон Себастьян дель Морра”, Диего Веласкес (около 1643–1644, Прадо, Мадрид)

сопровождающимся задержкой роста за счет диспропорционального укорочения конечностей (рис. 2.14, 2.15).

Половые признаки не развиваются. Внешние и внутренние половые органы остаются инфантильными. У женщин имеется первичная аменорея, у мужчин – азооспермия. Для больных характерно бесплодие.

Гипопитуитаризм проявляется тиреоидной недостаточностью с брадикардией, гипокортицизмом с гипотонией, иногда с надпочечными кризами, гипогликемиями. При этом интеллект сохранён, наблюдается склонность к работе с точными механизмами (электроника, ювелирное дело, сборка часов).

У больных с изолированной недостаточностью соматотропина отмечается пропорциональная задержка роста без клинических проявлений гипотироза, гипокортицизма и гипогонадизма.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Под задержкой роста понимают отставание длины тела от соответствующих возрастнo-половых нормативов. Её оценивают по антропометрическим показателям в сопоставлении с перцентильными таблицами. Критериями нормального роста считают величины, которые находятся в пределах

$M \pm 1\sigma$, где M – средняя величина роста для данной возрастно-половой группы, а σ – среднеквадратическое отклонение, характеризующее вариабельность признака. Величина роста в пределах от $M - \sigma$ до $M - 2\sigma$ расценивается как низкорослость; от $M - 2\sigma$ до $M - 3\sigma$ как субанизм; ниже $M - 3\sigma$ как нанизм.

Для оценки роста иногда используют центили. Каждая центильная кривая свидетельствует о частоте (в процентах) данного и более низкого роста в соответствующей популяционной возрастно-половой группе. Нормальным считают рост, находящийся в интервале 25–75 перцентилей. Низкорослость диагностируют при показателях 3–25 центилей и нанизм – ниже 3 центилей. С этой целью используются сигмальные и центильные таблицы (рис. 2.16, 2.17, 2.18).

Обычно принято считать, что рост взрослых и нелеченных больных гипофизарным нанизмом составляет 110–130 см. Из литературы известно, что самой низкой была женщина Полин Мастерс из Нидерландов. Её рост был 60 см и нормальные пропорции тела. Она умерла в 1895 году в 19-летнем возрасте. Самыми низкими людьми считаются пигмеи (африканские племена). Их рост составляет 132–135 см.

Для оценки степени отставания в росте оценивают рентгенограмму кистей и определяют костный (рентгенологический) и биологический возраст. При этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения. Для выявления внутричерепной патологии используется КТ и МРТ.

Важное место в диагностике гипофизарного нанизма принадлежит определению уровня соматотропина. Нормальный уровень соматотропина у женщин – 83–620 мМЕД/л, а у мужчин – 57–357 мМЕД/л. Секретция соматотропина осуществляется отдельными выбросами по 5–9 раз в сутки обычно в процессе

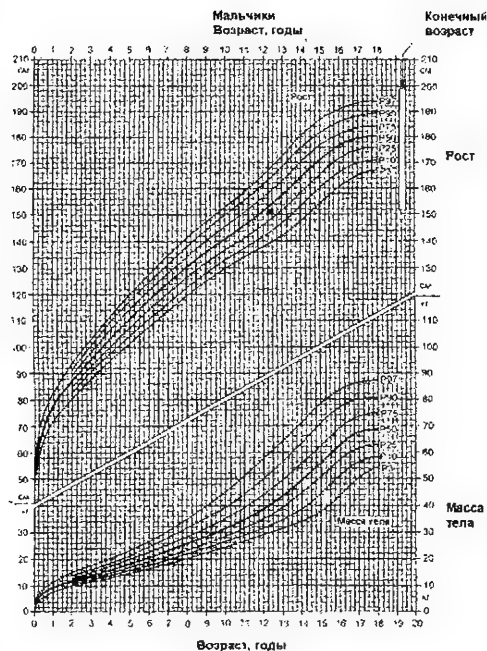


Рис. 2.16. Перцентильные кривые роста (вверху) и массы тела (внизу) у мальчиков

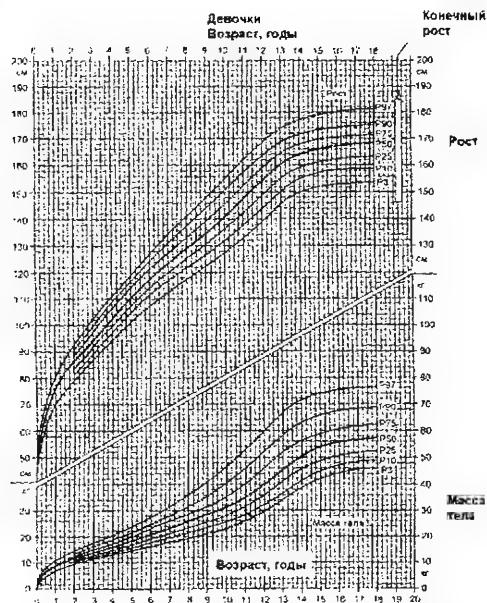


Рис. 2.17. Перцентильные кривые роста (вверху) и массы тела (внизу) у девочек

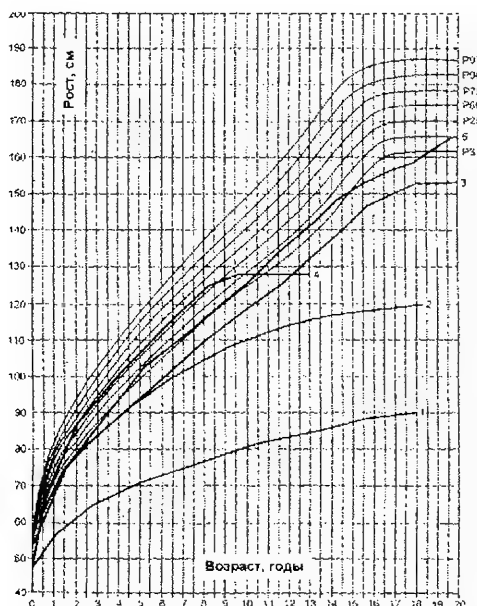


Рис. 2.18. Типы кривых роста при разных вариантах задержки роста

- 1 — хондродистрофия, 2 — дефицит СТГ,
3 — семейная низкорослость,
4 — краниофарингиома, 5 — поздний пубертат

сна. Пульсирующая секреция соматотропина затрудняет определение дефицита гормона роста, а значит, и диагностику гипотифарной карликовости. Поэтому для диагностики дефицита соматотропина используются стимулирующие пробы с инсулином, клонидином, соматолиберрином. Определённое значение в диагностике карликовости имеет определение низкого уровня ИФР-1 и ИФР-2 (соматомедина).

Гипотифарную карликовость необходимо дифференцировать с другими формами низкорослости. Чаще всего речь идёт о конституциональной задержке роста. Для неё характерно пропорциональное телосложение, нормальное содержание соматотропина, наличие низкорослости в семье.

Тиреогенный нанизм обусловлен первичным гипотирозом с сухостью кожи, брадикардией, снижением интеллекта, высоким уровнем тиротропина на фоне сниженного содержания тироксина и трийодтиронина.

Депривационный нанизм развивается у социально незащищённых детей, подвергающихся психологическому и социальному угнетению. Дети замкнутые, отстают в физическом и половом развитии.

Синдром Шерешевского – Тернера характеризуется низкорослостью, короткой шеей с крыловидными складками, низким ростом волос на шее, наличием пигментных родинок, многочисленных соматических пороков развития.

Хондродистрофия (ахондроплазия) характеризуется непропорциональной задержкой роста, укорочением конечностей, утолщением и укорочением пальцев, поясничным лордозом, укрупнением головы при нормальным умственным развитием (см. рис. 2.13, 2.14, 2.15).

Гипоталамический (церебральный) нанизм развивается вследствие недостаточности соматолиберина. Отставание в росте начина-

ется с первого года жизни. Для него характерно диспропорциональное строение тела, трофические изменения кожи и её придатков, снижение умственной способности. Половое развитие соответствует возрасту.

Соматогенный нанизм развивается у детей, длительно болеющих соматическими, инфекционными заболеваниями (бронхиальная астма, хроническая пневмония, врождённые пороки сердца). Дети правильного телосложения, тургор кожи сниженный, отмечается задержка полового и физического развития. Секретция соматотропина несколько снижена.

Иногда дифференциальный диагноз гипофизарного нанизма необходимо проводить с врождёнными генетическими синдромами. Среди них синдром Ларона – нарушение чувствительности рецепторов к соматотропину; синдром Гетчинсона – Гилфорда (прогерия) с клиникой преждевременного старения; синдром Секкеля (птицеголовые карлики) с гипоплазией лицевого черепа; синдром Рассела – Сильвера с внутриутробной задержкой роста и асимметрией туловища.

Лечение. Основным лечением гипофизарного нанизма является заместительная терапия препаратами генноинженерного человеческого соматотропина. С этой целью используются препараты: генотропин (Швеция), нордитропин (Дания), сайзен (Швейцария), хуматроп (Франция), растан, латропин (Украина) и другие. Лечение рекомендуется начинать с 0,07–0,1 ЕД/кг массы тела в виде ежедневной инъекции в 20–22 часа. Общая недельная доза составляет 0,5–0,7 ЕД/кг. При наличии резистентности к гормону роста используется рекомбинантный ИФР-1. При наличии симптомов гипопитуитаризма показана заместительная терапия препаратами тиреоидных, глюкокортикоидных и половых гормонов. Диета должна быть богата белком, витаминами, биостимуляторами. При поражении ЦНС показаны ноотропные, противовоспалительные, десидратационные, десенсибилизирующие препараты. Лечение проводится до достижения средних показателей роста, “костного” возраста 14 лет у девочек и 16 лет у мальчиков или снижения скорости роста до 2 см в год.

Прогноз при адекватной заместительной терапии препаратами соматотропина является благоприятным.

2.7 НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет – хроническое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, в основе которого лежит дефицит гормона вазопрессина (антидиуретического гормона) и которое характеризуется выделением значительного количества мочи с низким удельным весом.

Классификация. В несахарном диабете выделяют две клинические формы: нейрогенную (центральную) и нефрогенную (периферическую).

Нейрогенный несахарный диабет развивается вследствие поражения гипоталамуса и гипофиза, в первую очередь паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса. Манифестирует после полной или частичной гипофизэктомии, операции по поводу супраселлярных опухолей, может быть следствием инфильтративных (гисто-

цитоза, саркоидоза, гемохроматоза) или воспалительных заболеваний, травм, может носить семейный, аутосомный, идиопатический характер.

Нефрогенный сахарный диабет развивается вследствие снижения чувствительности почечных канальцев к физиологическому действию вазопрессина. Это наблюдается при хронических заболеваниях почек (пиелонефрит, поликистоз почек), гипокалиемии, белковом голодании, гиперкальциемии, синдроме Шегрена, врождённых дефектах, может носить семейный характер.

Этиология и патогенез. Предрасполагающие факторы – инфекционные заболевания, особенно вирусной природы, травма черепа, сотрясание мозга, опухоли мозга (краниофарингиома, менингиома), метастазы в гипоталамическую область бронхогенного рака, рака молочной железы, наследственная предрасположенность. В основе заболевания лежит недостаточность ангидиуретического гормона, который вырабатывается в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса, по супраоптико-гипофизарному тракту поступает в заднюю долю гипофиза, затем выделяется в кровь. Вазопрессин относится к группе пептидных гормонов. Рецепторы к нему расположены в клетках дистальных отделов почечных канальцев. Механизм действия заключается в регуляции осмотического давления плазмы. Инактивация АДГ происходит в печени, почках, молочных железах.

При недостатке АДГ нарушается реабсорбция осмотически свободной воды, что приводит к выведению из организма жидкости, повышению осмотического давления плазмы, раздражению гипоталамического центра жажды и развитию полидипсии.

Клиника. Ранние признаки – полиурия (диурез более 5–6 л), полидипсия, утомляемость. Стадия развернутой клинической симптоматики – исхудание, сухость кожи, растяжение и опущение желудка, увеличение объема мочевого пузыря. У подростков – отставание в росте и развитии вторичных половых признаков. Состояние ухудшается при ограничении приема жидкости. Появляются головная боль, сухость слизистых оболочек, тахикардия, снижается артериальное давление, развивается синдром дегидратации.

Вторая группа симптомов обусловлена причиной, вызвавшей недостаточность АДГ, и может быть весьма вариабельна (гипоталамические кризы, нарушения зрения).

Диагноз. Критерии диагностики – диурез от 5 до 20 и более литров. Удельный вес мочи – 1,000–1,005. Признаки сгущения крови: эритроцитоз, высокий гематокрит. Уменьшение АДГ в плазме (норма – 0,6–4,0 нг/л). Повышение осмолярности плазмы (норма – 285 ммоль/л). В сомнительных случаях проводится проба с воздержанием от приема жидкости под наблюдением врача. Критериями оценки пробы являются количество выделенной мочи и ее удельный вес, артериальное давление, частота пульса, масса тела, общее самочувствие. Уменьшение диуреза, повышение удельного веса мочи до 1,011 и более, стабильность пульса, артериального давления и массы тела при хорошем самочувствии свидетельствуют против несахарного диабета.

Дифференциальный диагноз несахарного диабета проводят с психогенной полидипсией в связи с наличием жажды и полиурии. Но психогенная полидипсия встре-

чается преимущественно у женщин, развивается постепенно, без изменения общего состояния. При ограничении жидкости диурез снижается и увеличивается плотность мочи. Отсутствуют признаки сгущения крови, проба с ограничением жидкости не вызывает признаков дегидратации.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) с обильным диурезом и жаждой отличается мочевым синдромом, высоким диастолическим давлением. Повышение уровня мочевины в крови и анемия наблюдаются при ХПН, а при несахарном диабете эти признаки отсутствуют. Общие признаки: полиурия, полидипсия.

Высокая плотность мочи, глюкозурия, гипергликемия наблюдаются при сахарном диабете. Они отличают его от несахарного диабета.

Дифференциальная диагностика – с нефрогенным несахарным диабетом.

Общие признаки – полиурия, полидипсия, низкая плотность мочи, сгущение крови, дегидратация. Отличие нефрогенного несахарного диабета заключается в нормальном или повышенном содержании АДГ в крови и отсутствии эффекта от антидиуретиков, т.к. данное заболевание обусловлено генетически детерминированной нечувствительностью рецепторов клеток почечного нефрона к АДГ.

Пример диагноза: несахарный диабет (нейрогенный, нефрогенный), компенсированный (декомпенсированный).

Лечение. Основным методом лечения несахарного диабета является заместительная терапия препаратами вазопрессина. Длительное время для лечения несахарного диабета использовался органопрепарат адиурекрин – порошок, полученный из задней доли гипофиза крупного рогатого скота. До недавнего времени больные широко применяли препарат Адиуретин (Лечива, Чехия) по 1–4 капли в каждую ноздрю 2–3 раза в день.

Сейчас начали применяться препараты синтетического генноинженерного происхождения аргинин – вазопрессин (десмопрессин). Синтетический десмопрессин выпускается в виде раствора (капли в нос), таблеток и спрея.

Жидкая форма препарата – адиупрессин (“Ameda Pharma”, Индия) используется интраназально по 2–8 капель (10–40 мкг) в сутки. Таблетированная форма десмопрессина (Ferring AB, Швеция) препарат Минирин по 100–200 мкг препарата, а в сутки 1–3 таблетки. Однако существуют проблемы с подбором дозы.

В последнее время для лечения несахарного диабета используется препарат Н–Десмопрессин Сирей. В одной дозе назального спрея содержится 10 мкг десмопрессина ацетата производства канадской компании Апотекс. Антидиуретический эффект проявляется через 1 час, максимальное действие 1–5 часов, длительность действия 8–20 часов. Десмопрессин в виде сирея обеспечивает высокую биодоступность, хорошую переносимость и удобство применения.

Для лечения нефрогенного несахарного диабета необходимо успешно лечить основное заболевание, использовать тиазидные мочегонные, которые усиливают реабсорбцию жидкости в дистальных отделах канальцев. Положительный эффект наблюдается при использовании препаратов тиазидов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ

1. Биохимия и физиология гормонов гипоталамуса и гипофиза.
2. Клиническая характеристика гормонально-активных аденом гипофиза.
3. Диагностика и дифференциальная диагностика акромегалии.
4. Диагностика и дифференциальный диагноз синдрома гиперпролактинемии.
5. Алгоритм диагностики болезни Иценко – Кушинга.
6. Принципы лечения гормонально-активных опухолей гипофиза.
7. Составить алгоритм диагностики гипопитуитаризма.
8. Предложить схему лечения гипопитуитаризма.
9. Составить схему дифференциальной диагностики несахарного диабета.
10. Предложить схему дифференциальной диагностики различных форм задержки роста.
11. Лечение соматотропной недостаточности. Оценить эффективность современных препаратов соматотропина.

Заболевания щитовидной железы



Проф. Боднар П. Н., доц. Приступок А. М.

3.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Щитовидная железа размещается на средней поверхности шеи между щитовидным хрящом и 5–6-м кольцами трахеи. Железа состоит из правой и левой долей, соединенных между собой перешейком. У 20–25 % людей наблюдают пирамидную долю, которая отходит от перешейка. Иногда перешеек отсутствует и железа состоит только из двух долей. Изредка бывает только одна доля железы, задний отросток. Наблюдаются случаи атипичного расположения щитовидной железы. Длина каждой доли железы составляет 2,5–4 см, ширина – 1,5–2 см, толщина 1–1,5 см. Масса железы у новорожденного ребенка составляет 1–2 г, у взрослого человека – 20–30 г. Наибольшая масса щитовидной железы в период половой зрелости, постепенно она угасает после 50-летнего возраста. Каждая доля железы прилежит к общей сонной артерии, нижней части глотки и верхней части пищевода. По заднемедиальной поверхности железа контактирует с возвратным нервом. Щитовидная железа окутана переднетрахальской пластинкой фасции шеи, которая образует фиброзную капсулу железы и фиксирует ее к гортани и трахее. Поверх капсулы лежат подъязычные мышцы.

Кровоснабжение щитовидной железы осуществляется через 2 верхние щитовидные артерии, которые отходят от внешних сонных артерий, и 2 нижние щитовидные артерии, которые отходят от щито-шейных стволов. Артерии лежат на поверхности железы. Иногда встречается одна нехарактерная артерия, которая отходит непосредственно от дуги аорты или плече-головного ствола. Также железу кровоснабжают дополнительные артериальные ветви, которые отходят от артерий пищевода, глотки и мышц. Объемный кровоток через железу составляет 5 мл на 1 г ткани в течение 1 мин. Из железы кровь оттекает через одноименные вены во внутреннюю яремную и плече-головные вены (рис. 3.1).

От щитовидной железы отходят 34–38 лимфатических сосудов, по которым лимфа оттекает в глубокие и поверхностные лимфатические железы шеи.

Железа иннервируется симпатическими волокнами, отходящими от шейных ганглиев. Парасимпатическую иннервацию железа получает от блуждающего нерва, веточки которого подходят к железе в составе верхнего и нижнего гортанных нервов.

рировать пероксид водорода, необходимый для биосинтеза тироидных гормонов. В базальной части тироцита находятся рецепторы к тиротропину. Каждый фолликул окружен капиллярной сетью. 20–30 фолликулов образуют дольку железы, дольки между собой разделены соединительнотканными перемычками. Кроме фолликулярных клеток, в щитовидной железе располагаются парафолликулярные (С-клетки). Они продуцируют кальцитонин – гормон, регулирующий кальциевый гомеостаз. Под его влиянием кальций проникает в кости, он также тормозит резорбцию кости. Парафолликулярные клетки размещаются в стенках фолликулов или лежат рядом с ними. В железе также могут обнаруживаться В-клетки, они содержат в своем составе амины.

Полость каждого фолликула заполнена коллоидом, состоящим из тироглобулина (йодированного гликопротеина). В коллоиде, кроме этого, есть ферменты, липиды, витамины, аминокислоты, моносахариды, неорганические соединения и небольшое количество РНК. Синтез тироглобулина осуществляется на гранулах цитоплазматического ретикулума, оттуда транспортируется в пластинчатый комплекс, где к нему присоединяются моносахариды. Тироглобулин накапливается в апикальной части тироцита в виде микропузырьков, оттуда путем экзоцитоза попадает в полость фолликула и депонируется в нем как коллоид. Йодирование тироглобулина происходит в апикальной части тироцита. Процессы синтеза тироглобулина и йодирования его происходят одновременно. Для обеспечения йодирования тироидных гормонов в организме человека накапливается до 20–30 мг йодида. В организм человека йод попадает с водой и пищей в органической и неорганической формах. В кишечнике йод всасывается в виде йодидов и током крови разносится по организму, концентрируясь преимущественно в щитовидной железе со скоростью 2 мкг в час. Мобильными источниками йодидов являются слизистая оболочка желудка, молочные, слюнные железы, где их концентрация в 30–40 раз больше, чем в плазме.

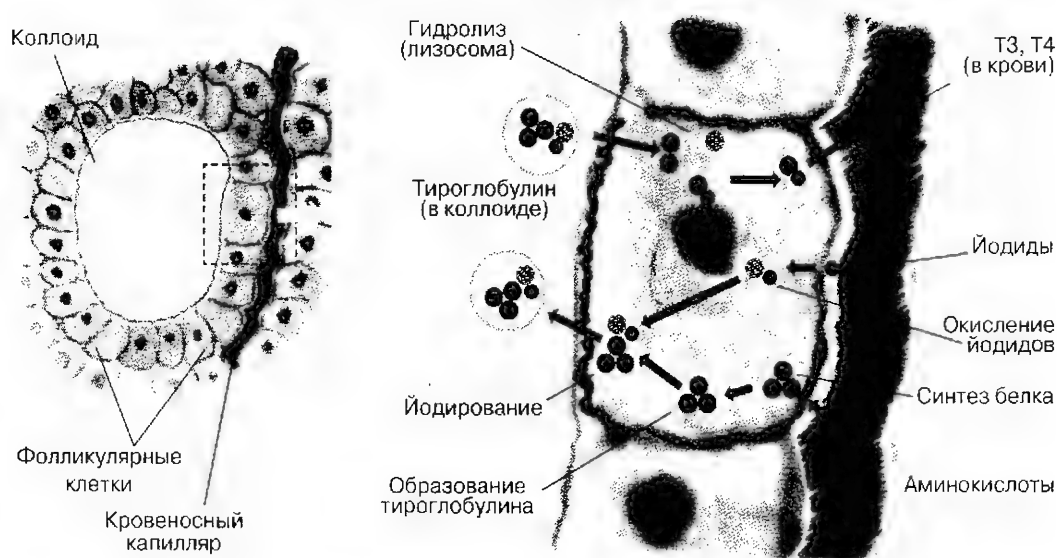
Выделяют 4 этапа биосинтеза тироидных гормонов: поглощение йодидов щитовидной железой, органификация йода, конденсация его с тирозином и освобождение. Тироцит поглощает йодиды из плазмы крови против градиента концентрации. Это активный энергозависимый процесс, который поддерживается АТФ и стимулируется тиротропином. Йодирование тирозина происходит под влиянием тиропероксидазы при участии пероксида водорода. Активированный таким образом йод присоединяется к аминокислоте тирозину с образованием монойодтирозина и дийодтиронина. Йодирование происходит на границе апикальной части тироцита с коллоидом. Завершающим этапом образования гормона является конденсирование монойодтирозина и дийодтиронина в трийодтиронин и тетрайодтиронин (тироксин). Это активный процесс. Он происходит под влиянием тиропероксидазы, которая обладает свойствами микросомального антигена. К тиропероксидазе могут образовываться антитела, титр которых возрастает при аутоиммунных заболеваниях.

Освобождение гормонов в кровь (секреция) осуществляется под влиянием тиротропина. Когда уровень тироидных гормонов в периферической крови снижается,

выделяется тиротропин и связывается со специфическими рецепторами на тироците. В последнем активируется аденилатциклаза и накапливается цАМФ, который стимулирует активность протеаз. В апикальной части тироцита образуются псевдоподии и захватывают капельку тироглобулина из коллоида. Образуется фаголизосома, в ней под влиянием протеаз гидролизуется тироглобулин и освобождаются тироксин и трийодтиронин. Другие йодтиронины дейодируются ферментом дейодазой. Освобожденный йод остается внутри тироцита, пополняя внутриклеточный пул этого элемента. Кроме тироксина и трийодтиронина, в кровь в незначительном количестве поступают моноидтиронин, дийодтирозин, тироглобулин (схема 3.1).

Схема 3.1

Схема синтеза и выделения тироидных гормонов



Тироксин и трийодтиронин через капилляры базальной мембраны попадают в кровь, где связываются с транспортными тироидсвязывающими глобулинами, альбумином и преальбумином. 99,96 % тироксина и 99,6 % трийодтиронина пребывают в связанной с белками форме. И только 0,04 % тироксина и 0,4 % трийодтиронина осуществляют биологические эффекты тироидных гормонов. Благодаря связи с белками образуется депо гормонов в крови и предупреждается пребывание в крови чрезмерного количества гормонов. По этому же механизму гормоны не теряются с мочой, они не проникают через базальную мембрану клубочков в первичную мочу, в то же время метаболиты гормонов легко выводятся с мочой.

Физиологическое действие тироидных гормонов связывают с трийодтиронином, он активнее тироксина в 4–5 раз. 20 % трийодтиронина образуется в щитовидной же-

лезе, 80 % – из тироксина, вследствие дейодирования его под влиянием ферментов, дейодаз. Выделяют три типа дейодаз:

- тип 1 – расположен в тканях и органах (печень, почки, мышцы, миокард, щитовидная железа);
- тип 2 – преимущественно накапливается в центральной нервной системе и гипофизе, поддерживает постоянство внутриклеточной концентрации трийодтиронина в центральной нервной системе и железах внутренней секреции;
- тип 3 – определяется в плаценте и глиальных клетках центральной нервной системы.

Процесс дейодирования тироксина сопровождается в последующем образованием дийодтирозина, монойодтиронина, тетраiodоксусной кислоты (тетрак), трийодоксусной кислоты (триак) и отщеплением нейодированных тиронинов. Продукты гидролиза тироксина также имеют гормональную активность. Если активность тироксина принять за 100 %, то активность трийодтиронина будет составлять 300–800 %, тетрак – 30–50 %, триака – 25–30 %. Одновременно с активной формой трийодтирозила образуется и неактивная его форма, реверсивный трийодтиронин (р-Т₃). Около 40 % тироксина превращаются в активный трийодтиронин, столько же в реверсивный и около 20 % инактивируются в печени с образованием глюкуронидов и сульфатов, которые выделяются с желчью. Незначительная часть тироксина депонируется в почках и выводится с мочой.

Тироидные гормоны производят на организм многогранное действие, влияя на обмен во всех органах и тканях человека. Они стимулируют термогенез, усиливают поглощение кислорода и окислительные процессы в организме, поддерживают функционирование дыхательного центра, усиливают сократительную активность миокарда и моторику кишок, увеличивают выделение эритропоэтина и эритропоэз. Нормальный уровень тироидных гормонов необходим для синтеза всех структурных белков организма. В физиологических концентрациях тироидные гормоны усиливают синтетические процессы, при избытке – нарастают процессы катаболизма. Действие тироидных гормонов осуществляется внутриклеточно. Они связываются с цитозолем, рецепторами митохондрий. Свободная фракция трийодтиронина достигает ядра. С ядерными рецепторами связываются и тироксин, и трийодтироин. Под влиянием тироидных гормонов осуществляется рост и дифференцировка органов и тканей. В случае недостатка тироидных гормонов у человека задерживается физическое, умственное развитие, нарушается дифференцировка центральной нервной системы, скелета.

Гениальный итальянский художник эпохи Возрождения Леонардо да Винчи (1452–1519) в образе юной женщины, изображенной на картине “Мадонна с младенцем”, воплотил тип возвышенной, идеальной красоты матери и ребенка – продолжение человеческого рода. На картине царит гармония и мирный покой. Нам представляется, что единство внутреннего и внешнего обеспечивают гормоны, и в первую очередь – гормоны щитовидной железы (рис. 3.2.)

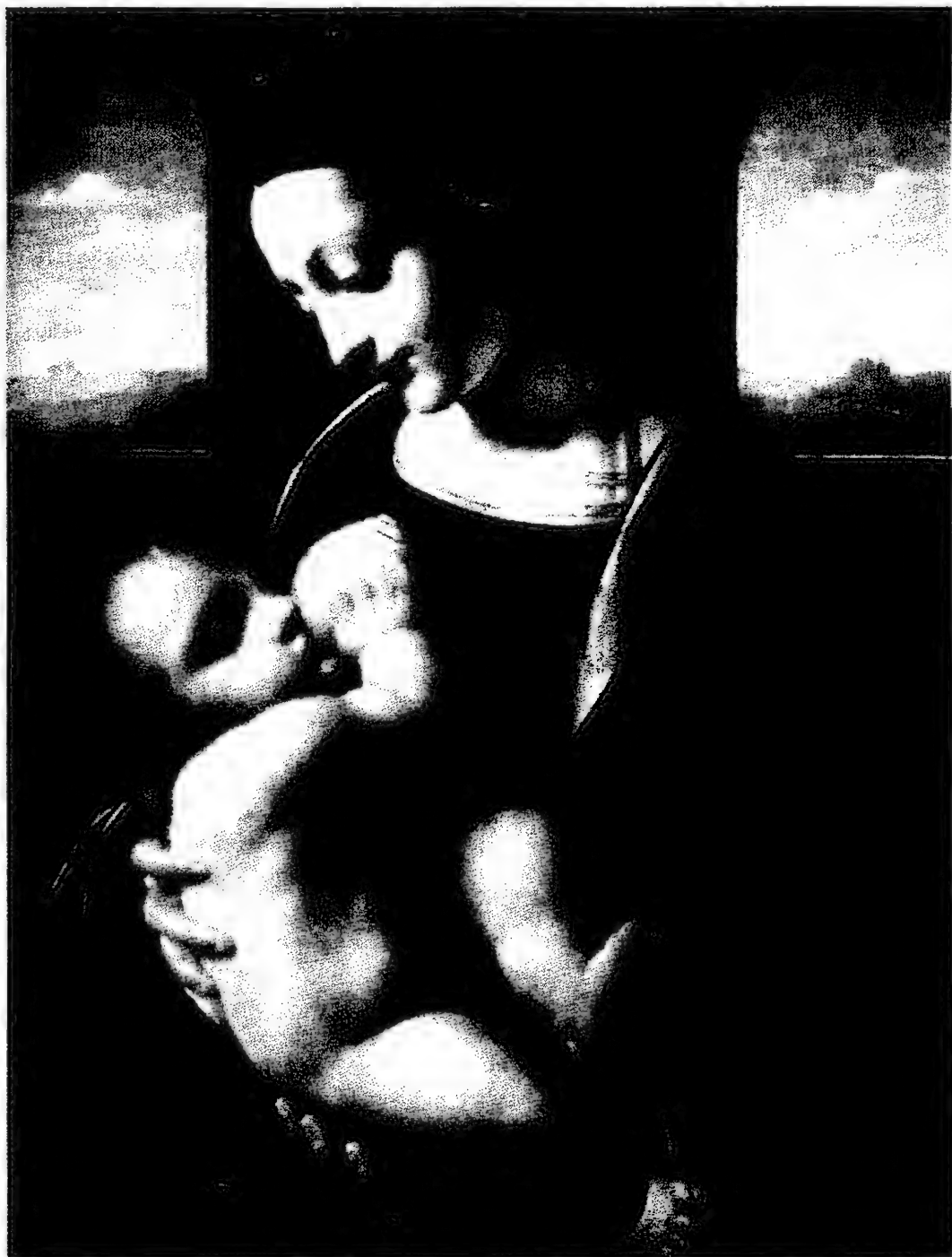


Рис. 3.2. Леонардо да Винчи. "Мадонна с младенцем" (Мадонна Литта)
(около 1480-1490, Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург)

Во время беременности в крови увеличивается вдвое синтез тироксина, связывающего глобулина, вместе с тем содержание свободных тироидных гормонов в плазме крови пребывает в пределах нормы. У беременной несколько увеличивается в размерах щитовидная железа и поглощение ею йода из плазмы крови. Это обусловлено необходимостью доставки повышенного количества йодидов плоду для синтеза собственных тироидных гормонов. Йодиды освобождаются из тироксина под влиянием дейодазы плаценты и беспрепятственно проникают к плоду. Кроме тиротропина, во время беременности физиологическую активность щитовидной железы стимулирует и хориональный гонадотропин.

Щитовидная железа формируется на 12 неделе беременности, начинает активно поглощать йод и синтезировать тироидные гормоны для потребностей плода. От матери к плоду проникает не более 1 % тироидных гормонов. В последние недели беременности у плода значительно повышается уровень тиротропина и синтез тироидных гормонов. Все показатели снижаются в течение суток после рождения.

3.2. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Йододефицитные заболевания – патологические состояния, обусловленные снижением потребления йода. Эта группа заболеваний включает йододефицитный гипотироз, диффузный нетоксический зоб, узловой и многоузловой эутироидный зоб, функциональную автономию щитовидной железы. Наиболее часто встречается увеличение в размерах щитовидной железы – зоб. Поскольку этот зоб связан с определенными геоэндемическими провинциями со скудным содержанием йода во внешней среде, он получил название эндемического. Регион называется эндемическим по зобу, когда у более 10 % жителей этой территории определяется зоб (рис. 3.3, 3.4).

При визуальном и пальпаторном исследовании щитовидной железы используют классификацию ее размеров, утвержденную Всемирной организацией здравоохранения (1994):

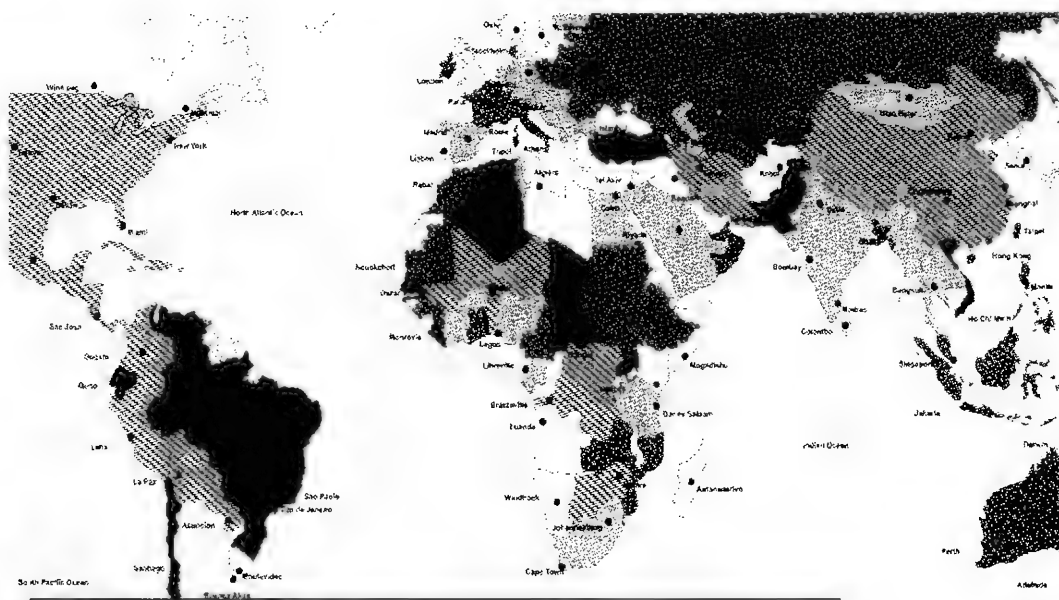
степень 0 – зоб не виден и не пальпируется;

степень I – зоб пальпируется, но не виден; или в щитовидной железе пальпируются один или несколько узлов;

степень II – зоб пальпируется и виден глазом.

Наиболее точно размеры щитовидной железы определяются при ультразвуковом определении ее объема. Зобом называют увеличение щитовидной железы более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин; увеличение, превышающее верхний предел соответствующей площади тела у детей (табл. 3.1).

Этиология. Основной причиной возникновения зобной эндемии является обеднение йодом внешней среды. К географическим регионам, бедным йодом, относятся горы, предгорья, поймы больших рек, лесные массивы с подзолистыми грунтами. По данным ВОЗ (1999), около 740 млн жителей Земли болеют зобом, что составляет 13 % населения планеты. (Рис. 3.5, 3.6, 3.7). На рисунке-наброске “Гротескная голова” (Мужчина с зобом), сделанном в бедняцких кварталах Нсаполя, выдающийся художник Хусепе де Рибера (1591–1652) изобразил человека с узловым эутироидным зобом.



- тяжелый йододефицит ($< 20 \mu\text{g/l}$)
- йододефицит средней степени тяжести ($20\text{--}49 \mu\text{g/l}$)
- легкий йододефицит ($50\text{--}99 \mu\text{g/l}$)
- оптимальный уровень ($100\text{--}199 \mu\text{g/l}$)
- риск йод-индуцированного гипертириоза ($200\text{--}299 \mu\text{g/l}$)
- риск возможных неблагоприятных последствий для здоровья ($> 300 \mu\text{g/l}$)
- нет информации

a

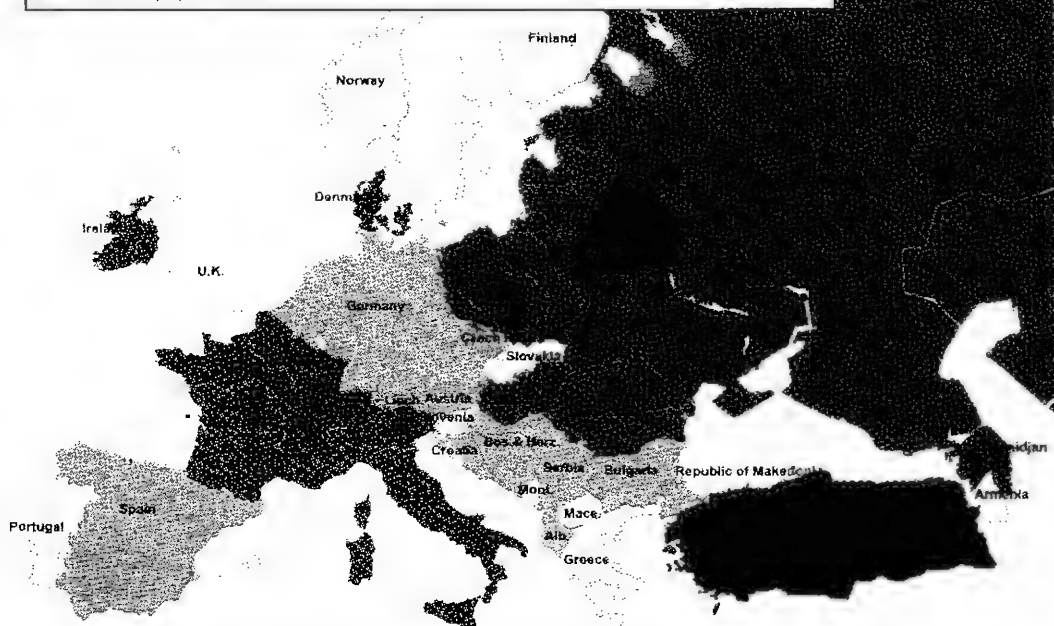


Рис. 3.3., 3.4. Распространение йододефицитных заболеваний щитовидной железы
а) в мире, б) Европе (ВОЗ, 2004).

Таблица 3.1

Объем щитовидной железы у детей в условиях достаточного йодного обеспечения (ВОЗ и МККЙДЗ, 1997)

Возраст, лет	Объем, мл	Объем, мл
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

В 2003 году специалисты ВОЗ и Международного комитета по Контролю йододефицитных заболеваний (МККЙДЗ) откорректировали показатели объема щитовидной железы относительно поверхности тела ребёнка. Перед УЗИ щитовидной железы измеряется вес и рост ребёнка и по специальной шкале или по формуле определяется поверхность тела ребёнка (табл. 3.2).

$$\text{ППТ} = M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$$

где:

ППТ – площадь поверхности тела,

M – масса тела (кг),

P – рост (см).

Йод относится к жизненно необходимым биоэлементам. Его определяют во всех без исключения живых организмах. Соединения йода растворяются в воде и в больших количествах накапливаются в морях и океанах. С их поверхности потоками ветра они разносятся по планете и с осадками попадают в грунты. Количество йода в грунте зависит от его типа. В черноземах, глиноземах, каштановых грунтах содержание йода достигает 50 мкг/г,



Рис. 3.5. “Гротескная голова” (Мужчина с зобом) Хусепе де Рибера (около 1622 Музей, Кембридж)



Рис. 3.6. Эндемический зоб в Южной Америке, Эквадор (В. Hetzel, 1997)



Рис. 3.7. Эндемический зоб в Африке (G. Harlem, 1999)

в песчаных и подзолистых – до 10 мкг/г. Из грунта йод попадает в грунтовые воды и с питьевой водой потребляется человеком. Содержание йода в колодцах и открытых водоемах в пределах 3–4 мкг/л может обусловить легкую степень зобной эндемии, 2–3 мкг/л – среднюю и менее 2 мкг/л – тяжелую (табл. 3.3).

Таблица 3.2

**Показатели площади поверхности тела и объёма щитовидной железы
(ВОЗ, МККДЗ, 2003)**

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Мальчики		2,62	2,95	3,32	3,73	4,2	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	
Девочки		2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,4	7,29	8,32	

Таблица 3.3

**Зависимость ЙДЗ от различного обеспечения йодом
(P. Laurberg, 2001)**

Степень дефицита йода	Уровень йода в воде и почве (мкг/л)	Последствия дефицита йода
Тяжёлый	< 25 мкг/л	Пороки развития нервной системы Репродуктивные расстройства Высокая детская смертность Зоб Гипотироз Тиротоксикоз
Умеренный	25–60 мкг/л	Тиротоксикоз в средней и старшей возрастной группах
Лёгкий	60–120 мкг/л	Тиротоксикоз в старшей возрастной группе
Оптимальное йодное обеспечение	120–220 мкг/л	Йододефицитных заболеваний нет

Признавая, что основным фактором развития йододефицитных заболеваний является йодная недостаточность, не следует отрицать влияние и других факторов. Ведь в одной местности живут люди с зобом и без него, с гипотирозом, кретинизмом, глухонмотой и без этих изменений. Усиливают возникновение йодного дефицита недостаток цинка, марганца, селена, меди, кобальта, избыток кальция. Зобогенное действие недостатка биогенных микроэлементов обусловлено их участием в активных центрах ферментов обмена йода. При недостатке меди снижается активность йодиназы, которая принимает участие в присоединении йода к тирозину. При недостатке

кобальта снижается активность йодпероксидазы, уменьшается биосинтез тироидных гормонов и усиливаются процессы зобогенеза.

Компенсаторные возможности организма уменьшаются при глистных инвазиях, инфекционных заболеваниях, низкой санитарной культуре населения. Бактерии содержат прогойтрин, который под влиянием ферментов превращается в активный фермент гойтрин, а он является ингибитором образования органического йода в щитовидной железе. Некоторые штаммы кишечной палочки способны продуцировать белки, которые снижают способность щитовидной железы захватывать йод. Недостаточное питание, особенно обеднение витамином А, приводит к нарушению синтеза тироглобулина и, соответственно, тироидных гормонов.

К наследственным факторам усиления тяжести зобной эндемии относятся врожденные дефекты биосинтеза тироидных гормонов. В замкнутых популяциях количество этих дефектов возрастает вследствие браков среди членов одного рода. Если оба родителя болеют зобом, то вероятность зоба у детей увеличивается в 4 раза по сравнению с потомками здоровых родителей. Генетический анализ выявляет доминантный тип наследования дефекта биосинтеза тироидных гормонов с пенетрантностью 0,7–0,8. Неполная пенетрантность доминантных генов свидетельствует о возможности влияния факторов внешней среды на реализацию наследственной предрасположенности к зобу.

Наряду с явным недостатком йода к развитию йододефицитных состояний приводят факторы, которые способствуют возникновению относительной йодной недостаточности. Это природные стромогены пищевых продуктов, содержащиеся в кассаве, сое, арахисе, гурнепсе. Некоторые флавоноиды, содержащиеся в африканском просе, сорго, бобах, ингибируют тироидную пероксидазу и захват йода. Блокируют транспорт йода в тироцит нитриты, перйодаты, перхлораты, тиоцианаты. Нарушение всасывания йода наблюдается при поражениях органов пищеварения, а также при наличии в питьевой воде значительного количества гуминовых веществ.

Патогенез. Недостаток йода сам по себе уменьшает секреторную способность щитовидной железы и способствует зобогенезу. Вследствие уменьшения внутритироидного пула йода уменьшается синтез тироксина в пользу биологически более активного три-йодтиронина, что поддерживает эутиреоидное состояние в условиях йодного дефицита. Уменьшение тироидных гормонов по механизму обратной связи способствует увеличению продукции тиротропина и развитию йододефицитного гипотироза. У взрослых он развивается лишь при длительном и тяжёлом течении йодного дефицита в питании (менее 20–25 мкг в сутки). Тиротропин способствует гипертрофии фолликулов, усилению кровотока в железе и поглощению йода. Вследствие этих механизмов компенсации поглощение йода из крови увеличивается в 4–8 раз. Гиперплазии щитовидной железы способствует также недостаточная активность внутриорганной супероксиддисмутазы. Указанные адаптивные механизмы позволяют длительное время поддерживать эутироз в условиях недостаточного поступления йода. Зоб, как основное проявление йодной недостаточности, также является проявлением адаптационных возможностей организма. Сначала он диффузный, но по мере увеличения йодного дефицита или потребности в



Рис. 3.8.
Эндемический зоб
в Северной Буковине
(А. Флинер, 1930)

тироидных гормонов в пубертате, во время беременности, при тяжелых соматических или инфекционных заболеваниях, гиперплазия приобретает характер узловой. В железе появляются узлы и аденомы. Диффузный эндемический зоб превращается в диффузно-узловой. При истощении компенсаторных возможностей организма формируется стойкий гипотироз. Возможен и тиротоксикоз. Аденомы и узлы способны превращаться в тиротоксические при условии достаточного поступления йода. Они приобретают способность к автономному, независимому от тиротропина функционированию. По такому механизму развивается йод-индуцированный тиротоксикоз. В этих условиях развивается функциональная автономия щитовидной железы. В условиях йодного дефицита увеличивается число автономно функционирующих тироцитов. Они формируются в узловых и многоузловые формы, часто с тиротоксикозом. У людей пожилого возраста эта форма заболевания имеет скудную клиническую картину. В патогенезе клинических проявлений эндемического зоба определенную роль играет угнетение естественного иммунитета: уменьшается фагоцитарная способность макрофагов, снижается титр комплемента, ослабевает иммунный ответ на вакцинацию у детей.

В патогенезе неврологических расстройств лежит недоразвитие улитки в случае глухонемой, неокортекса – в случае умственной отсталости, полосатого тела – при двигательных расстройствах. Низкорослость в регионах зобной эндемии объясняют уменьшением стимулирующего влияния тироидных гормонов на инсулиноподобный фактор роста хрящей и соматотропин.

Клиника. Наиболее частым проявлением йодного дефицита является увеличение в размерах щитовидной железы. Степень увеличения может быть различной (рис. 3.5, 3.6, 3.7, 3.8). Как правило, увеличение диффузное, иногда – диффузно-узловое. При легкой и средней йодной недостаточности увеличение щитовидной железы происходит медленно, достигая максимальных размеров в течение 10–15 и более лет. Клинически зоб, как правило, эутиреоидный с постепенным развитием гипотироза. Характер клинических проявлений и выраженность их зависит от периода жизни, когда воздействовал йодный дефицит (беременность, постнатальный период, пубертат) (табл. 3.4).



Таблица 3.4

Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Фетальный	Спонтанные аборт, пороки развития, мертворождения
Младенческий	Снижение жизнеспособности. Врожденный зоб, гипотироз, кретинизм
Детство	Зоб, гипотироз, отставание в умственном и физическом развитии
Взрослые	Зоб, гипотироз, физическая слабость, снижение интеллекта
Женщины репродуктивного возраста	Зоб, анемия, дисменорея, бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды



Рис. 3.9. Больные эндемическим кретинизмом (A. Flinker, 1930)

Зоб – это только внешнее проявление йодного дефицита. Клинические проявления обуславливаются гипотирозом. С ним связаны утомляемость, замедление психических реакций, дисменорея, галакторея, нарушения репродуктивной способности. У детей ведущим признаком является замедление роста, отставание костного возраста от паспортного. По мере нарастания гипотироза появляются его характерные признаки: запоры, физическая и психическая усталость, сонливость, зябкость, нарастание массы



Рис. 3.10. Процедура ультразвукового исследования щитовидной железы

тела. У детей с эндемическим зобом и легкими проявлениями гипотироза хуже успеваемость в школе, они чаще болеют, у них часто наблюдают анемию.

Другим проявлением йодной недостаточности является эндемический кретинизм. Его развитие обусловлено нарушениями формирования нервной системы вследствие йодной недостаточности и гипотироза матери. Гипотироксинемия матери в 1 триместре беременности замедляет развитие мозга и нервной системы плода. Клинически различают неврологический и микседематозный варианты эндемического кретинизма. Неврологический вариант развивается при легком гипотирозе у матери на фоне йодного дефицита. Для него характерны нормальный рост ребенка, зоб, глухота, косоглазие, спастические параличи, атаксия, умственная отсталость. Для микседематозного варианта характерен низкий рост, значительное отставание

в умственном и физическом развитии, тяжелый гипотироз, часто атрофия щитовидной железы (см. рис. 3.9).

Диагноз. Условием диагноза является наличие зоба у человека, проживающего в бедном по йоду регионе. Соотношение тиреоидных гормонов крови смещено в сторону трийодтиронина. При эутириозе содержание тиротропина в плазме крови – в пределах нормы. Его увеличение свидетельствует о развивающемся гипотирозе. Когда содержание тиротропина выше нормы, а содержание тиреоидных гормонов в плазме крови не выходит за пределы нормы, говорят о субклиническом гипотирозе, при снижении их ниже нормы – о явном. Ультразвуковое исследование щитовидной железы позволяет установить ее размер и наличие узлов (рис. 3.10, 3.11). В учебнике использовались результаты ультразвуковых исследований из монографии Е. В. Эпштейна и С. И. Матяшука (2004). Узловые образования пунктируют. При паренхиматозных узлах в пунктате обнаруживают тиреоидный эпителий, небольшое количество коллоида и элементы крови вследствие хорошей васкуляризации паренхиматозных узлов. При коллоидных узлах в пунктате обнаруживается значительное количество коллоида, клетки крови, сидерофаги, мало тироцитов, могут обнаруживаться соединительнотканые элементы, лимфоциты. На сканограмме с радиоактивным йодом коллоидные узлы не поглощают радиофармпрепарат и выглядят как “холодные”. УЗИ и цитологические исследования позволяют определить характер узловых образований и спрогнозировать лечебную тактику.

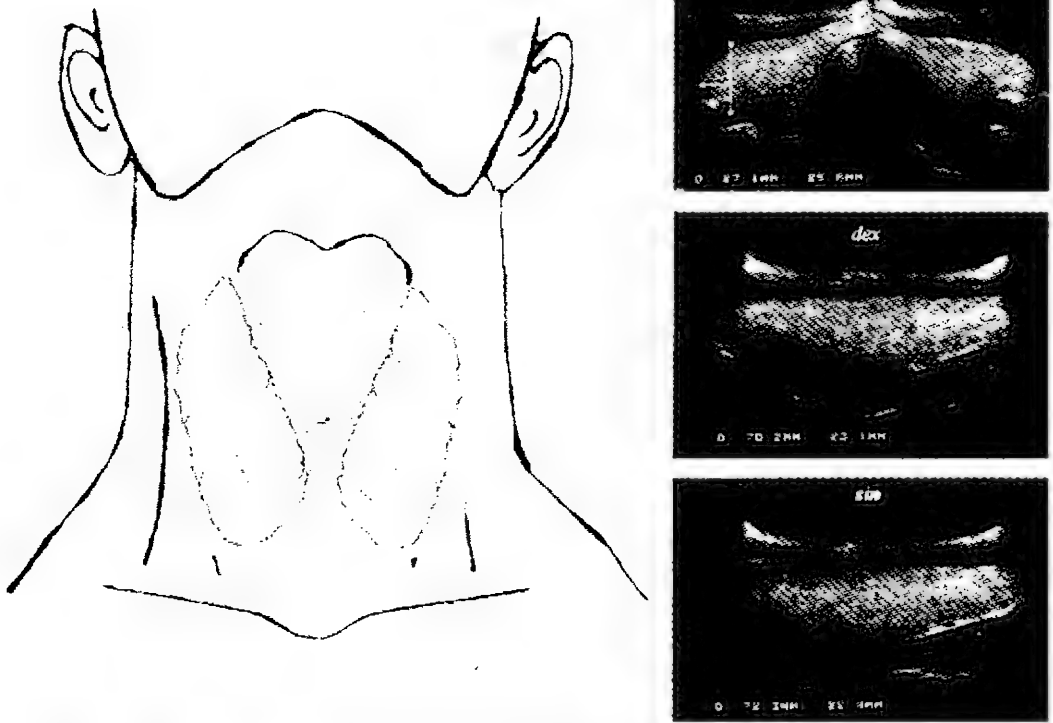


Рис. 3.11. Эхограмма диффузного эутиреоидного зоба (Е. В. Эпштейн, С. И. Матяшук, 2004)

Оценку степени йодного дефицита в популяции определяют исследованием размеров зоба, йодурии и других показателей (табл. 3.5).

Лечение. Всем пациентам с диагностированным гипотирозом назначают L-тироксин в дозах, необходимых для достижения эутироза, пациентам с зобом II степени – для уменьшения содержания тиротропина в крови. Доза L-тироксина – от 25 до 100 мкг в сутки. Необходим тщательный контроль за состоянием пациента. Появление потливости, сердцебиения, раздражительности свидетельствует о передозировке L-тироксина или автономизации узлов.

Хирургическому лечению подлежат пациенты с зобами больших размеров, когда нарушается функция рядом лежащих органов. Требуют хирургического лечения зобы с признаками малигнизации.

Профилактика. Устранение недостатка йода достигается проведением йодной профилактики: массовой, групповой, индивидуальной.

Массовая профилактика проводится всем живущим на йододефицитной территории. Испытанным методом является употребление йодированной соли. Йодирование производят йодатом калия, 20–40 мг/кг соли, что обеспечивает поступление 150 мкг йода ежедневно. Для массовой профилактики используют также масляный раствор

йода – липидол. Принятый внутрь, он обеспечивает организм йодом 6–12 мес., введенный внутримышечно – 1–3 года.

Для индивидуальной и групповой профилактики используют препараты йода, в первую очередь антиструмин по 1 таб. 1–2 раза в неделю, а также йодиды (Йодид-Фармак, Йод-Баланс, Йодомарин) по 100 и 200 мкг в таблетках (табл. 3.6).

Групповая профилактика – это дополнительное введение йодидов на фоне массовой профилактики категориям лиц с повышенной потребностью в йоде: беременным, кормящим матерям, детям пубертатного периода.

Таблица 3.5

Критерии тяжести зобной эндемии (ВОЗ, 1994)

Частота зоба при пальпации (%)	менее 5	5–19,9	20–29,9	более 30
Частота объема щитовидной железы более 97 перцентилей (%)	менее 5	5–19,9	20–29,9	более 30
Медиана экскреции йода с мочой (мкг/л)	более 100	50–90	20–49	менее 20
Медиана концентрации тироглобулина в сыворотке крови (нг/мл)	менее 10	10–19,9	20–39,9	более 40
Медиана уровня тиротропина в крови более 5 МЕ/л (новорожденные), %	менее 3	13–19,9	20–39,9	более 40

Таблица 3.6

Потребность в йоде для разных возрастных категорий (ВОЗ, 2005)

Дети от 0 до 12 мес	50 мкг/сут
Дети 1–6 лет	80 мкг/сут
Дети 6–12 лет	120 мкг/сут
Дети старше 12 лет и взрослые	150 мкг/сут
Беременные и кормящие женщины	200 мкг/сут

Индивидуальную профилактику проводят отдельным лицам при возрастающей потребности в йоде. Это женщины за год до планируемой беременности, реконвалес-

цененты после тяжелых соматических или инфекционных заболеваний, после курсов антибиотикотерапии или лечения сульфаниламидами, люди с поражениями органов пищеварения, когда возможно нарушение всасывания йода.

3.2.1. ДИФFUЗНЫЙ ЭУТИРОИДНЫЙ ЗОБ

Диффузный эутироидный (нетоксический) зоб – это увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции в регионах с достаточным йодным обеспечением, обусловленное врожденными дефектами биосинтеза гормонов щитовидной железы.

Этиология. Нетоксический зоб возникает при недостаточном поступлении йода в щитовидную железу. Уменьшение поступления йода может быть обусловлено влиянием зобогенных факторов внешней среды, употреблением лития карбоната, нарушением всасывания йода в пищеварительном тракте или невозможностью всасывания из-за высокого содержания гуминовых соединений в питьевой воде. Развитие зоба обуславливается также наследственными заболеваниями, приводящими к нарушению синтеза тироидных гормонов: нарушении поглощения, органификации йода, комплексования его с тирозином, дейодирования тироглобулина, синтез аномальных форм тироглобулина. Зоб может развиваться также при врожденных дефектах рецепторов к тироксину и нечувствительности к нему. Возможно увеличение щитовидной железы при приеме пероральных контрацептивов, когда усиливается связывание тироксина и уменьшается концентрация его свободной фракции.

Зоб может быть также следствием опухоли железы или тиреоидита.

Патогенез. Вне зависимости от причин уменьшения синтеза тироидных гормонов, следствием этого есть увеличение продукции тиротропина. Последний стимулирует гиперплазию тироцитов и гипертрофию щитовидной железы. Благодаря этому длительно поддерживается состояние эутироза. В последнее время появились данные о том, что при йодном дефиците усиливается продукция местных тканевых факторов роста (инсулиноподобный ростовой фактор I типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ), основной фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий ростовой фактор (ТРФ-β).

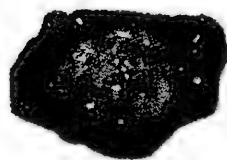
Клиника. Диффузный зоб растет медленно, он эутироидный и, как правило, не привлекает внимания пациентов и окружающих. Жалобы возникают, когда зоб больших размеров или он сдавливает органы шеи, при загрудинном расположении возможно сдавление сосудисто-нервного пучка шеи и стойкая брадикардия.

Диагноз. Пальпаторно определяется увеличенная в размерах щитовидная железа. При малых сроках зоба она мягкая; плотная, неравномерно уплотненная у пациентов с длительным зобом. УЗИ определяет увеличенную в размерах щитовидную железу. Паренхима ее изозогенная с нежными септами, при значительной длительности процесса в железе могут быть соединительнотканые тяжи, разделяющие железу (псевдоузлы). Хотя могут выявляться и истинные узлы, кисты, аденомы, старые узлы с кистозидной дегенерацией.

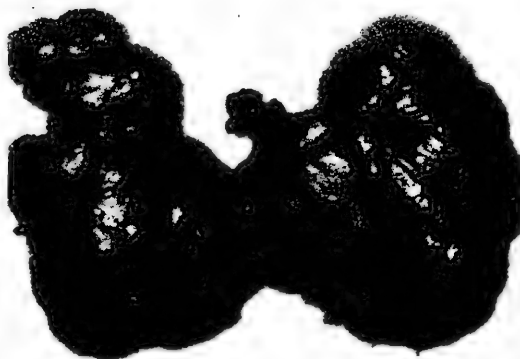
При сканировании с радиоактивным йодом паренхима железы интенсивно накапливает его.



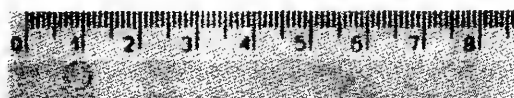
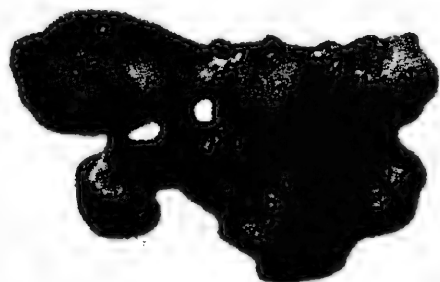
Неинкапсулированная папиллярная карцинома, удаленная у мальчика 8 лет.



Инкапсулированная папиллярная карцинома, удаленная у подростка 17 лет.



Макропрепарат диффузного токсического зоба весом 40 г, удаленного у девочки 13 лет.



Конгломерат метастатически пораженных лимфатических узлов яремной группы у ребенка 15 лет с папиллярной карциномой.

Рис. 3.12. Макропрепараты различных заболеваний щитовидной железы
(по Т. И. Богдановой, В. Г. Козырицкому, Н. Д. Тронько, 2000)

При гормональных исследованиях, как правило, определяется эутироз. Рекомендуется исследовать в динамике тиротропин (1 раз в год), чтобы вовремя диагностировать субклинический гипотироз.

Примеры диагноза:

- Диффузный эндемический зоб I–II ст. Эутироз.
- Диффузный зоб I–II ст. (субклинический гипотироз)

Лечение. Назначают йодиды в суточной дозе до 200 мкг, а при наличии большого зоба – L-тироксин.

3.2.2. УЗЛОВОЙ И МНОГОУЗЛОВОЙ ЭУТИРОИДНЫЙ ЗОБ

Узловым зобом называют клиническое состояние, когда в щитовидной железе определяется одно или несколько образований, структурно отличных от ткани железы.

Клинически узлом называют пальпируемое образование, отличающееся от структуры железы и диаметр которого более 10 мм. Меньшие образования пальпируются с трудом. При УЗИ высокочастотными датчиками (7,5–10 мГц) можно определить локальное образование в железе до 2 мм. Это становится причиной гипердиагностики узлов щитовидной железы.

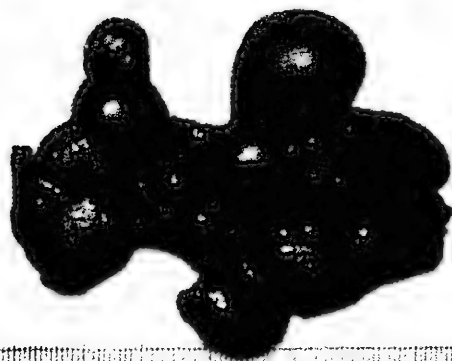
Морфологически узел щитовидной железы – коллоидный узел с капсулой (см. рис. 3.12).

К заболеваниям, которые диагностируются как узловой зоб, относятся:

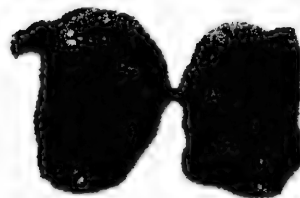
1. Коллоидный узел щитовидной железы.
2. Киста щитовидной железы.
3. Аденома щитовидной железы.
4. Аденокарцинома щитовидной железы.
5. Локальный тиреоидит.
6. Опухоли щитовидной железы.

Пальпаторно и при УЗИ выделяют следующие формы узлового зоба:

1. Одноузловой зоб – в щитовидной железе определяют единственный узел с капсулой.
2. Многоузловой зоб – в щитовидной железе несколько узлов, не сращенных между собой.
3. Конгломератный зоб – в щитовидной железе несколько сращенных между собой узлов.



Инкапсулированная папиллярная карцинома, удаленная у подростка 16 лет.



Макропрепарат многоузлового зоба, удаленного у подростка 16 лет.



Макропрепарат узлового зоба, удаленного у девочки 13 лет.

Продолжение рис. 3.12.

4. Псевдоузел – локальная гипертрофия участка щитовидной железы, имитирующая узел при аутоиммунном тиреоидите.

Клиника. Узлы в щитовидной железе наиболее часто выявляются активно, при пальпации органа или УЗИ, иногда загрудинные узлы обнаруживаются при рентгенологических исследованиях органов грудной клетки.

Обнаружив узел, уточняют о проживании в йододефицитных регионах, заболеваниях щитовидной железы у родственников, особенно наличие рака щитовидной железы. При пальпации определяют консистенцию, размеры, характер поверхности, болезненность узла, смещаемость его, состояние региональных лимфатических узлов.

Диагноз. Неинвазивным информативным методом является УЗИ. Исследование позволяет выявить количество узлов, их размеры, наличие в них дополнительных включений, например, микрокальцификатов (рис. 3.13, 3.14). Использование доплерографии позволяет уточнить характер кровотока в узлах и резистентность сосудов. Новообразованные сосуды являются низкорезистентными (табл. 3.7).

Характер узловых образований уточняют с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии. На биопсию направляют пациентов с очаговыми образованиями в щитовидной железе диаметром от 5 мм и наличием не прямых признаков злокачественности: нечеткость, неравномерность контура новообразования, с прорастанием капсулы щитовидной железы, гипоехогенные и гетероехогенные, с наличием кальцификатов, быстрорастущие, с увеличением лимфатических узлов шеи.

В случаях коллоидных узлов в пунктате определяют коллоид и тироциты в разных стадиях пролиферации. Наличие тироцитов в состоянии пролиферации свидетельствует о возможности дальнейшего роста узла, а не о злокачественном росте в нем.

Таблица 3.7

Ультразвуковые характеристики узловых образований в щитовидной железе

Коллоидные узлы	Образования различной эхогенности с капсулой
Истинные кисты	Анэхогенные образования правильной формы с ровными тонкими стенками и гомогенным содержимым
Узлы с кистовидной дегенерацией	Гипоехогенные узлы. При эходоплерографии кровотока в них не определяется
Аденомы	Образования сниженной эхогенности с четким контуром. Цветная эходоплерография выявляет васкуляризацию по периферии образования
Аденокарциномы	Единичные структуры сниженной эхогенности с нечетким контуром без капсулы. Нередко в них определяются микрокальцификаты

Пунктаты А-клеточных аденом характеризуются значительным клеточным составом. Клетки большие, образуют скопления, с большими ядрами, клеточная популяция мономорфная. Встречаются двоядерные клетки с фигурами митозов. Чем больше их количество, тем больше потенция аденомы к росту. При кровоизлияниях в аденому в пунктате определяют эритроциты на разных этапах лизиса, макрофаги, гемосидерофаги, клетки стромы и их ядра.

Аденомы из В-клеток (*син.*: клетки Ашкенази, Гюртле, онкоциты, эозинофильные клетки, оксифильные клетки) возникают как в нормальной железе, так и на фоне аутоиммунных поражений органа. Пунктат из этих аденом содержит коллоид, В-клетки и лимфоидные элементы. В-клетки большие по размеру, разнообразной формы, с круглыми гиперхромными ядрами. Могут выявляться гигантские многоядерные клетки. В пунктатах из кист определяется небольшое количество клеток, как правило – макрофаги, наполненные гемосидерином (сидерофаги).

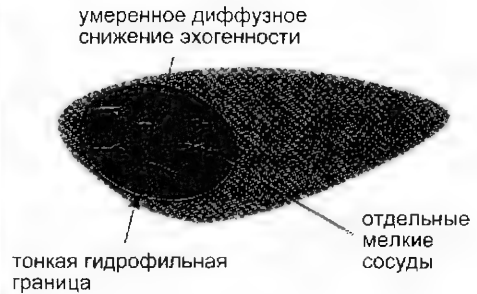


Рис. 3.13. Эхограмма узлового зоба.



Рис. 3.14. Фолликулярная аденома с кистозной полостью.

При аутоиммунных тиреоидитах в пунктатах нет коллоида, определяется большое количество лимфоидных клеток, лимфоциты разной степени зрелости, а также иммунобласты, плазматические клетки, макрофаги, в цитоплазме которых могут быть остатки ядер или клеток. Встречаются единичные гигантские многоядерные клетки, небольшое

количество тироцитов. Наличие в пунктате значительного количества лимфоцитов, пролимфоцитов, иммунобластов свидетельствует о формировании хронического лимфоматозного зоба. В пунктате появляются фибробласты, фиброциты и их голые ядра.

Для токсической аденомы (*син.*: узловой токсический зоб, автономная аденома) характерно наличие большого количества тироцитов, наличие элементов крови. Тироциты пребывают в состоянии пролиферации и высокой функциональной активности. Об этом свидетельствует усиление базофильности цитоплазмы тироцита, преимущественно в апикальной части, наличие в цитоплазме вакуолей и секресторных гранул. В базальной части тироцитов определяются большие, шаровидные ядра, которые в пунктате могут определяться как голые ядра.

Пункционные исследования дополняют гормональными.

1. Уровень тироидных гормонов и тиротропина в плазме крови. Увеличение содержания тироидных гормонов и депрессия секреции тиротропина свидетельствуют о тиротоксикозе, нарастание тиротропина при уменьшении содержания тироидных гормонов — о гипотироидных состояниях.
2. Определение титра антител к тироглобулину и микросомальной фракции. Увеличение титра антител свидетельствует об аутоиммунной природе образования.
3. Определение тирокальцитонина в плазме крови. Его проводят при подозрении на медуллярный рак щитовидной железы. Особенно показано это исследование при наличии у родственников медуллярного рака или синдрома множественной эндокринной неоплазии.

Примеры диагноза:

- Правосторонний узловой зоб. Эутироидная форма.
- Многоузловой зоб. Эутироидная форма.

Лечение. Лечение может быть хирургическим, медикаментозным, активным наблюдением за узлом. Лечебная тактика определяется функциональным состоянием узла, клеточным составом его, скоростью роста. Хирургическому лечению подлежат узлы с признаками малигнизации, автономные аденомы, загрудинные узлы, узлы, которые быстро увеличиваются в размерах, независимо от их клеточного состава, а также узлы, сдавливающие органы шеи и средостения. Хирургически лечат узлы у детей, женщин до 20-летнего возраста, мужчин любого возраста.

Медикаментозное лечение узловых зобов L-тироксином назначают в случаях гипотироза. Целью лечения является заместительная терапия, достижение эутироза, приостановка дальнейшего увеличения этих узлов.

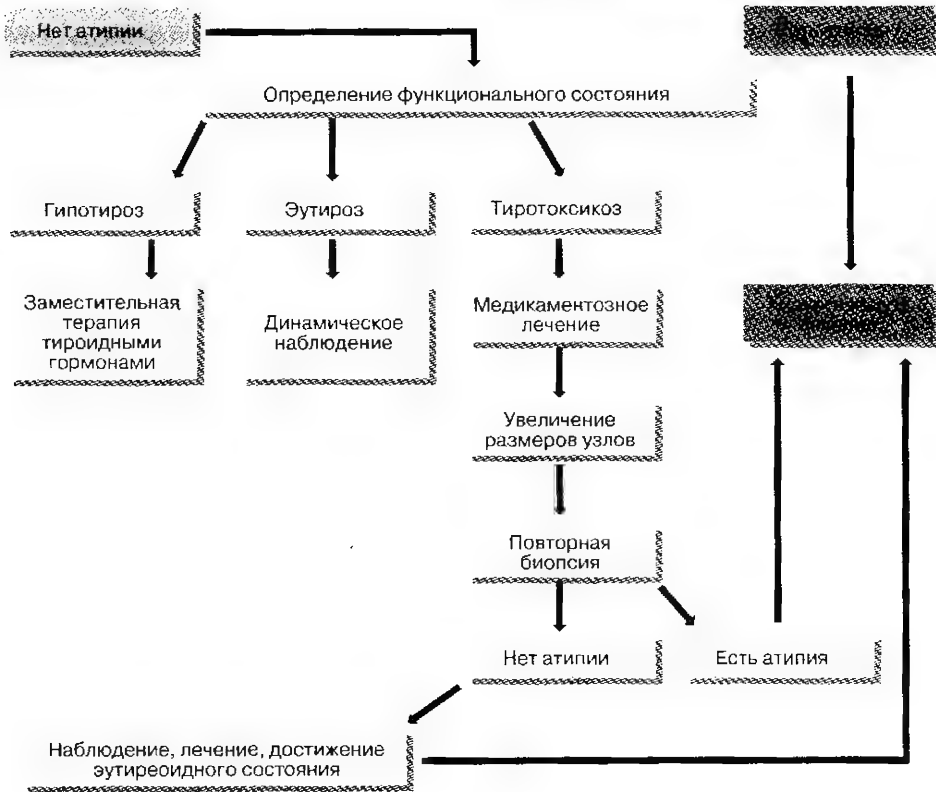
Активному наблюдению подлежат пациенты с узлами в диаметре 10–30 мм, без признаков пролиферации, которые за время динамического ультразвукового наблюдения в размерах не увеличиваются (чаще это люди зрелого и пожилого возраста) (схема. 3.2).

Нижесприведенная схема дает возможность оценить основные этапы распознавания узловых образований щитовидной железы и назначить своевременное и адекватное лечение.

Схема 3.2

Схема лечения и наблюдения больных с узлами в щитовидной железе.

Тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ



3.3. ТИРОТОКСИКОЗ

Тиротоксикоз (диффузный токсический зоб, болезнь Базедова, Грейвса, Пери, Флаяни) – заболевание, для которого характерна гиперфункция щитовидной железы, ее гиперплазия и гипертрофия. Изменения в других органах обусловлены влиянием тиреоидных гормонов и аутоиммунными нарушениями.

Заболевание чаще встречается у женщин возраста 20–50 лет. По отношению к мужчинам соотношение 5 : 1, 7 : 1. Дети болеют редко. Среди них такое же соотношение девочек и мальчиков.

Этиология. Тиротоксикоз возникает вследствие образования тиреоидстимулирующих глобулинов, которые конкурируют с рецепторами тиротропина на поверхности тироцита и побуждают клетку к росту и чрезмерной секреции гормонов. Факторами, способствующими аутоиммунным нарушениям, могут быть: избыток йода, лечение литием, инфекционные заболевания (грипп, ангина, хронический тонзиллит, скарлатина,

коклюш, ревматизм, энцефалиты). Некоторые вирусы могут образовывать комплексы с белками поверхности тироцита, изменяя его структуру и антигенные свойства.

Провоцирующими моментами могут выступать чрезмерная инсоляция, беременность и послеродовой период, психическая травма.

Установлена четкая семейная предрасположенность к токсическому зобу. Наследование прослеживается до 30 % у женщин. У однояйцевых близнецов определяется одинаковая частота токсического зоба и других аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Механизм наследования детально не определен. Наследование возможно аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путями.

Патогенез. Тиротоксикоз рассматривается как заболевание, которое развивается по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Генетический дефект находится в органоспецифических CD-8-лимфоцитах (Т-супрессорах). Поскольку не осуществляется подавление “запрещенных” (форбидных) клонов Т-лимфоцитов, они выживают и взаимодействуют с органоспецифическими антигенами щитовидной железы. Сенсибилизированные к антигенам щитовидной железы клоны лимфоцитов стимулируют В-лимфоциты к синтезу антител к рецептору тиротропина – тироид-стимулирующие иммуноглобулины класса G. Они взаимодействуют с рецепторами фолликулярного эпителия и побуждают тироцит к усилению функции, гипертрофии и гиперплазии. Полностью объяснить патогенез токсического зоба действием тироид-стимулирующих иммуноглобулинов невозможно. Они определяются также при подостром и аутоиммунном тиреоидитах. При этом они не стимулируют, а угнетают функцию щитовидной железы. В патогенезе диффузного токсического зоба большое значение придают инфильтрации железы лимфоцитами, продуцирующими γ -интерферон и α -фактор некроза опухолей.

В патогенезе клинических проявлений заболевания рассматривают катаболическое влияние избытка тироидных гормонов.

Клиника. Характерными клиническими признаками заболевания являются нарастающая раздражительность, нервозность, тахикардия, исхудание при нормальном питании, слабость, тремор всего тела, потливость, плохая переносимость тепла, учащение стула, плаксивость (табл. 3.8).

Во время беседы обращает на себя внимание многословие, суетливость пациента, большое количество нецелесообразных движений, тремор рук, плаксивость, удивленно-испуганный взгляд. Кожа теплая, влажная на ощупь. У некоторых больных наблюдают равномерную гиперпигментацию всего тела. Это объясняется избытком интермедины или надпочечниковой недостаточностью при тяжелом течении заболевания.

У части больных наблюдается претибиальный отек (тироидная дерматопатия, претибиальная микседема). Кожа передней поверхности голени утолщена, с коричневатым оттенком. На стопах кожа ороговевшая, наползает на фаланги пальцев. Глазная симптоматика характерна большинству больных с тиротоксикозом (рис. 3.15). Глазные щели широко раскрыты с выражением удивления (симптом Дельримпиа). Определяется экзофтальм, чаще двусторонний. Он возникает с началом заболевания, в ряде случаев предшествует ему. Экзофтальм может быть и односторонним. Между выраженностью экзофтальма и тяжестью клинического течения тиротоксикоза па-

раппелизма не существует. Могут наблюдаться и другие глазные симптомы, в частности – редкое мигание (симптом Штельвага); ретракция верхнего века, вследствие чего между ним и радужкой возникает белая полоска склеры при движении глазного яблока вниз (симптом ГрEFE) или – вверх (симптом Кохера). Нарушения конвергенции глазных яблок – симптом Мебиуса; если фиксировать взглядом предмет, приближающийся к кончику носа, то сначала возникает конвергенция глазных яблок, а затем одно из них или оба резко расходятся в разные стороны. Диагностическое значение перечисленных симптомов незначительно. Они не отражают степень тиротоксикоза и тяжесть клинического течения. Их может не быть при тяжелом течении заболевания и они могут быть значительными при легком тиротоксикозе. Эти симптомы могут быть выявлены и при других заболеваниях: неврозе, туберкулезе; могут определяться у совершенно здоровых лиц.

Таблица 3.8

Частота клинических проявлений тиротоксикоза

Зоб	85–100
Тахикардия	85–100
Потливость	70–90
Непереносимость тепла	70–80
Тремор	70–90
Увеличение систолического артериального давления	60–80
Исхудание	60–80
Гиперкинезы	60–80
Мышечная слабость	60–80
Глазные симптомы	50–70
Учащение стула	20–40
Офтальмопатия	30–50
Постоянный голод	40–60
Мерцательная аритмия	10–30
Претибиальная микседема	2–3
Дисменорея	3–5
Витилиго	1–2



Рис. 3.15.
Внешний вид больной
с токсическим зобом

Наиболее типичными клиническими проявлениями тиротоксикоза являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Это синусовая тахикардия. Частота пульса достигает 100 в минуту, при тяжелом течении – более 150 в минуту. Особенностью тахикардии является ее постоянство, она не исчезает в покое и во сне. Иногда могут быть экстрасистолы, в тяжелых случаях – мерцательная аритмия. Повышается систолическое и снижается диастолическое давление. Это связано с увеличением сердечного выброса (систолическое) и периферической вазодилатацией (диастолическое). Границы относительной сердечной тупости смещаются влево, тоны сердца звучные, усиленные. Над верхушкой сердца и у основания его часто выслушивается систолический шум. Происхождение шума связано с расширением атриовентрикулярных отверстий и ускорением кровотока. Гемодинамические изменения сводятся к увеличению ударного и минутного объемов крови, объема циркулирующей крови, ускорению кровотока. Сердечная недостаточность развивается у 15–20 % случаев, преимущественно у больных с мерцательной аритмией. Под влиянием избытка тиреоидных гормонов и катехоламинов развивается тиротоксическая миокардиопатия, которая получила клиническое название “тиреотоксическое сердце”. Она проявляется расширением камер сердца, относительной митральной недостаточностью, при тяжелом течении – мерцательной аритмией и сердечной недостаточностью. У молодых лиц чаще по правожелудочковому типу с одышкой, набуханием шейных вен, увеличением печени, отеками. У пожилых лиц чаще наблюдается левожелудочковая недостаточность с мерцательной аритмией. У пожилых лиц с ИБС может возникать синдром слабости синусового узла. При этом нет тахикардии, наблюдается брадикардическая форма мерцательной аритмии с эпизодами асистолии, головокружениями, потерями сознания.

На ЭКГ определяются признаки гипертрофии левого желудочка. Фиксируются высокие зубцы R, S и T, укорочение интервала S–T, тахикардия. По мере нарастания тяжести “тиреотоксического сердца” величина зубцов уменьшается, зубец T становится двухфазным или отрицательным, наблюдается депрессия сегмента S–T, мерцательная аритмия.

Изменения мышечной системы проявляются тиреотоксической миопатией. Она манифестирует значительной мышечной слабостью вплоть до того, что больному тяжело передвигаться или встать со стула. Могут наблюдаться краткосрочные приступы мышечной слабости по типу “тиреотоксического периодического паралича”.

У половины больных наблюдаются изменения пищеварительной системы. Это учащение испражнений, стул может быть до 20 раз на сутки, без слизи и крови.

Снижение массы тела – одно из наиболее типичных проявлений тиротоксикоза. Оно обусловлено усилением катаболизма избытком тиреоидных гормонов.

Нервно-психические расстройства являются ведущими симптомами в течении диффузного токсического зоба. Грейвс описал заболевание в 1835 году именно как нервную истерию. Больные суетливы, беспричинно раздражаются, плачут. Часты перемены настроения. Характерен тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари). Его четко видно, если руки вытянуть вперед, кисти расслабить, пальцы раздвинуть в стороны. Тремор постоянный, он не снимается отвлечением внимания, нарастает по мере нарастания тяжести тиротоксикоза. При тяжелом течении тиротоксикоза возможны депрессия, делириозные состояния, бред.

Со стороны костной системы возможно усиление остеопороза вследствие стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на остеокласты.

При тиротоксикозе часто наблюдают поражения других желез внутренней секреции. В частности, половых. У половины женщин бывает дисменорея. При легких формах тиротоксикоза наблюдаются меноррагии, при тяжелых – аменорея и бесплодие. Менструальный цикл становится однофазным с недостаточностью лютеиновой фазы. Иногда наблюдают атрофические изменения матки, вагиналиппа, молочных желез.

У мужчин наблюдаются атрофические изменения в яичках, предстательной железе, уменьшение либидо и потенции. Указанные явления преходящие; обратное развитие наблюдается после ликвидации тиротоксикоза.

Усиливается функция надпочечников. В крови увеличивается количество глюко- и минералокортикоидов, катехоламинов. По мере тяжести тиротоксикоза усиливается обмен кортизола, уменьшаются резервные возможности надпочечников, развивается гипокортицизм.

Возможно и совместное существование токсического зоба и хронической надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона) как проявление аутоиммунной полиэндокринопатии.

У больных тиротоксикозом может снижаться толерантность к углеводам до развития сахарного диабета включительно. В случае развития тиротоксикоза у больных сахарным диабетом может возникать инсулиновая резистентность и увеличение потребности в экзогенном инсулине.

За характером клинического течения тиротоксикоза выделяют легкую, среднюю и тяжелую формы. При легкой форме преобладающей является неврологическая симптоматика, пульс не больше 100 в минуту, исхудание до 10 %, незначительная слабость. При средней степени тяжести пульс свыше 120 в минуту, исхудание до

20 %, увеличивается систолическое и снижается диастолическое давление, может быть сердечная недостаточность I степени, значительно снижена работоспособность.

Тяжелое течение токсического зоба проявляется выраженными изменениями органов и тканей. Пульс более 120 в минуту, часто мерцательная аритмия, недостаточность кровообращения II–III степени, увеличение разницы между систолическим и диастолическим давлением достигает 80–100 мм рт. ст., исхудание более 30 %. Больные полностью нетрудоспособны. При тяжелом течении диффузного токсического зоба может возникнуть угрожающее жизни состояние – тиротоксический криз. Причиной его является резкое нарастание содержания тиреоидных гормонов в крови. Патогенетической основой тиротоксического криза является токсическое влияние избытка тиреоидных гормонов на центральную нервную систему, печень, надпочечники. Наиболее часто он возникает у неслеченных больных или когда на фоне тиреотоксикоза проводят хирургические вмешательства, или возникли другие заболевания, роды. Криз могут спровоцировать адреномиметики, сердечные гликозиды, гипогликемические состояния. Хирургическое лечение или назначение радиоактивного йода больным без компенсации тиреотоксикоза может стать причиной тиротоксического криза.

Тиротоксический криз развивается в течение нескольких часов, до суток. Обостряется симптоматика тиротоксического зоба: нарастает возбуждение, тахикардия с частотой сердечных сокращений более 200 в минуту, возможны экстрасистолы, пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Систолическое артериальное давление нарастает, диастолическое – падает. В дальнейшем диастолическое давление начинает увеличиваться. Это рассматривается как прогностически неблагоприятный симптом нарастающей сердечной недостаточности. Значительно увеличивается потливость. Кожные покровы на ощупь влажные, горячие. Температура тела нарастает и может увеличиваться до 40 °С. Характерно значительное физическое и психическое возбуждение. Психическое возбуждение может достичь состояния острого психоза с дезориентацией, бредом, галлюцинациями. Усиливается понос, появляется рвота, которые усиливают обезвоживание организма. Дальнейшее развитие криза сопровождается значительной мышечной слабостью до адинамии включительно. Больные могут потерять сознание. Возникает тиротоксическая кома. В выдыхаемом воздухе появляется запах ацетона, кетоновые тела определяются в моче. Может появиться желтушность, что свидетельствует об острой печеночной недостаточности. Повреждение почек манифестирует уменьшением диуреза, вплоть до анурии. Возможен системный алкалоз вследствие гипокалиемии.

Эндокринная офтальмопатия (син.: аутоиммунная офтальмопатия, отечный экзофтальм, прогрессирующий экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, инфильтративная офтальмопатия, рис. 3.16). Встречается у 50 % больных диффузным токсическим зобом. Может быть самостоятельным заболеванием. Гены, кодирующие оба заболевания, расположены рядом на одной хромосоме.

Признаками активного течения эндокринной офтальмопатии являются: боль в глазах, боль при движении глазных яблок, отек век, периорбитальный отек, инъекция и набухание конъюнктивы (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Классификация офтальмопатий по Werner (1969, 1977), NO SPECS

0 класс (N)	Проявления отсутствуют
1 класс (O)	Ретракция верхнего века. Возникает при тиротоксикозе, исчезает при достижении эутириоза
2 класс (S)	Вовлечение в процесс мягких тканей орбиты: отек и набухание век, гиперемия, набухание конъюнктивы. Ощущение "песка в глазах"
3 класс (P)	Присоединяется экзофтальм и протрузия глазных яблок на 3–4 мм от нормы
4 класс (E)	Увеличение протрузии глазных яблок до 5–7 мм, изменения глазных мышц
5 класс (C)	Кератит на фоне значительного экзофтальма
6 класс (S)	Вследствие изменений на глазном дне и повреждения зрительного нерва наблюдается снижение остроты зрения

Клинические особенности течения тиротоксикоза у разных категорий больных.

У детей тиротоксикоз развивается остро. Дети становятся раздражительными, непоседливыми, у них возникают хорееподобные подергивания головы, мышц лица. Ребенок худеет, у него нарастает тахикардия, увеличивается в размерах щитовидная железа, появляется экзофтальм. Экзофтальм у детей наблюдается чаще, чем у взрослых.



Рис. 3.16. Внешний вид больной прогрессирующей офтальмопатией

У лиц зрелого и пожилого возраста тиротоксикоз часто возникает на фоне атеро- и кардиосклероза. Это способствует преимущественным проявлениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Характерны устойчивая тахикардия, мерцательная

аритмия, сердечная недостаточность. Часты висцеропатические формы тиротоксикоза с поражением внутренних органов, проявлением поражений печени, кишечника, узловых форм зоба, апатией, депрессией. Иногда наблюдается тиротоксикоз без нервно-психических расстройств – “апатическая” форма токсического зоба. Для нее характерно прогрессирующее исхудание, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, миопатия, итоз. Зоб, как правило, малых размеров.

Диффузный токсический зоб у беременных протекает с обострением в первой половине беременности, улучшением клинического состояния – во второй. У них наблюдаются невынашивание беременности, преждевременные роды, чаще мертворождения.

Диагноз. Диагноз тиротоксикоза основывается на установлении повышенной функциональной активности органа (тиротоксикоз) и увеличении его размеров (зоб).

Наиболее характерные клинические признаки: возбудимость, раздражительность, нарастающее исхудание, слабость, тахикардия, мерцательная аритмия, потливость, тремор всего тела.

Наличие зоба у пациента определяют при непосредственном обследовании, осмотре и пальпации. Ощупывание производят одной рукой или лучше обеими руками, причем врач становится либо перед больным (рис. 3.17, Б), либо за его спиной (рис. 3.17, А). При переднем ощупывании качества железы определяют большими пальцами и концами остальных пальцев, расположенными на боковых частях железы. Если железа небольшого размера, для того, чтобы сделать ее более доступной для ощупывания, четыре пальца располагают позади грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и выталкивают вперед боковую долю, причем ее охватывают спереди большим пальцем (рис. 3.17, п. 3). В таких случаях также рекомендуется выталкивать в сторону соответствующую долю путем надавливания другой рукой на гортань с противоположной стороны (рис. 3.17, п.4). При ощупывании сзади лучше всего, чтобы больной находился в сидячем положении. Исследующий становится позади него и кладет ладони и пальцы на боковые части шеи и спереди на щитовидную железу; большие пальцы остаются на затылке больного или выталкивают вперед железу из-за грудинно-ключично-сосцевидных мышц.

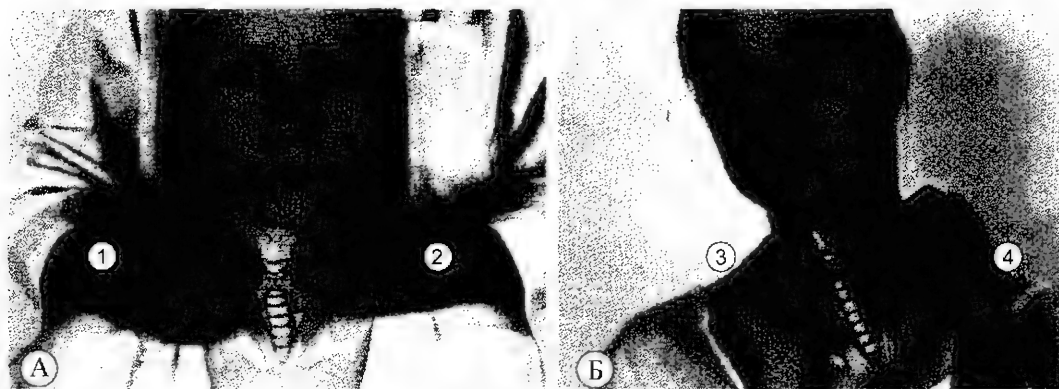


Рис. 3.17. Пальпация щитовидной железы. 1 – правая рука пальпирует, 2 – левая рука надавливает на гортань, 3 – левый большой палец пальпирует, 4 – правый – надавливает на гортань.

В обоих случаях пальпацию производят легкими опухающими круговыми движениями, преимущественно концами пальцев, причем исследуется последовательно вся масса железы – как обе доли, так и перешеек, определяются границы и плотность, наличие или отсутствие узлов; если таковые имеются, следует установить их размеры, расположение и плотность. Определяется подвижность железы – как при плотации (что облегчает и пальпаторную оценку), так и наощупь, состояние кожи и подкожной ткани над железой (сращения, отек), состояние смежных тканей, наличие пульсации. Особенно внимательно следует ощупать область позади грудинно-ключично-сосцевидных мышц и низко в яремной ямке. Чтобы выяснить, не спустилась ли железа частью или полностью за грудину, пользуются и перкуссией, при помощи которой можно установить приглушение звука в верхней части грудины или под меdpальными концами ключиц. В этом отношении более точные данные даст рентгеновское исследование грудной клетки.

При некоторых видах зоба уже при ощупывании обнаруживается богатая васкуляризация железы, энергичная пульсация или звуковые колебания. В таких случаях можно применить и выслушивание, при котором часто обнаруживают различные по силе шумы над железой, наиболее часто грубые, продолжительные, заполняющие всю систолу, а иногда и часть диастолы. Шумы усиливаются при надавливании стетоскопом, или при запрокидывании головы назад, иногда имеют широкую иррадиацию вверх по сонным артериям или вниз к основанию сердца. При неправильной оценке их можно принять за сердечные шумы.

Функциональную активность щитовидной железы определяют по содержанию тиреоидных гормонов и тиротропина в плазме крови. Тиротоксикозу свойственно увеличение содержания тиреоидных гормонов – тироксина и трийодтиромина, как связанных с белками крови, так и свободных форм. На фоне тиротоксикоза наблюдается депрессия тиротропина. Функциональную способность щитовидной железы определяют также с помощью радиоизотопных тестов: по скорости поглощения радиофармпрепарата из крови, накопления его в железе и выведения из нее. В качестве радиофармпрепарата используют изотопы йода (преимущественно I^{131}) и технеция пертехнетат. Натощак больной принимает 1 мкКи I^{131} и определяют поглощение его щитовидной железой. У здоровых людей поглощение препарата происходит постепенно, достигая максимума через 24 часа. Поглощение через 2 часа составляет $11 \pm 4 \%$, через 4 часа – $15 \pm 5 \%$, через 24 часа – $35 \pm 9 \%$. У больных с диффузным токсическим зобом через 2–4 часа может быть поглощено до 90 % радиофармпрепарата. На результаты теста может влиять прием медикаментов. Прием йодидов, бромидов, лития угнетает поглотительную способность железы и извращает результаты исследования. Усиление поглощения йода наблюдается у жителей йододефицитных территорий, после субтотальной резекции щитовидной железы, лечения радиоактивным йодом, производными имидазола, глюкокортикоидами.

С помощью радиофармпрепаратов также сканируют щитовидную железу. При этом определяется пространственное накопление радиофармпрепарата в железе. Определяют площадь железы, участки разной активности накопления изотопов, эктопию тиреоидной ткани. Сканирование технеция пертехнетатом дает незначительное γ -облучение, период полураспада его короткий, исследование можно проводить через

20 минут после введения радиофармпрепарата. Поэтому сканирование технеция пертехнестатом можно использовать не только для диагностики, но и для динамического наблюдения в процессе лечения.

Объем щитовидной железы определяют с помощью ультразвукового исследования. При токсическом зобе железа диффузно увеличена, паренхима ее гипэхогенная, структура однородная, контур четкий (рис. 3.18). Используют также эходоплерографию щитовидной железы. Исследование основано на эффекте Доплера: улавливания ультразвукового сигнала от частиц, пребывающих в потоке. У человека такими частицами в крови выступают эритроциты. Метод обеспечивает возможность оценить состояние кровенаполнения и характер кровотока в органе. При токсическом зобе кровоток в железе усилен, ламинарный характер его сменяется турбулентным, что на цветной эходоплерографии имеет вид языков пламени.

Рентгенография щитовидной железы позволяет установить загроудинное размещение органа, определить компрессию пищевода и трахеи.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография дают подробную информацию о расположении органа, соотношении его с другими органами. Метод ценен при подозрении на рак и метастазировании его.

Косвенным показателем функционального состояния щитовидной железы является определение времени рефлекса ахиллова сухожилия. У здоровых людей этот показатель составляет 270 ± 30 мс. При токсическом зобе время его уменьшается.

Анализ клинических данных, результатов дополнительных исследований, определения содержания тиреоидных гормонов и тиротропина в плазме крови позволяет установить диагноз диффузного токсического зоба.

Окончательный диагноз устанавливается после дифференциальной диагностики с симптомосходными заболеваниями.

Синдром тиротоксикоза, кроме диффузного токсического зоба, свойственен узловому токсическому зобу, подострому тиреоидиту, хроническому аутоиммунному тиреоидиту, радиационному тиреоидиту, пузырьному заносу, раку щитовидной железы, ятрогенному тиротоксикозу, йод-индуцированному тиротоксикозу.

Одноуловой токсический зоб (син.: мононодозный токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы, автономная аденома щитовидной железы, болезнь Плуэммера). Заболеванию свойственно наличие в щитовидной железе одиночного узла с высокой функциональной активностью. Болезнь может быть индуцирована высокими дозами тиреоидных гормонов с целью супрессии узла в щитовидной железе или высокими дозами йодидов. Токсический узел в щитовидной железе развивается медленно, уровень тиреоидных гормонов в крови возрастает постепенно. Клинические проявления также развиваются медленно, и больные привыкают к своему состоянию. Характерна моносимптомность: периодически раздражительность, незначительное исхудание, сердцебиение. Преимущественно тахикардия или мерцательная аритмия. Глазная симптоматика не свойственна. Больные часто и подолгу могут лечиться кардиологическими средствами. Узлы чаще возникают у женщин зрелого и пожилого возраста. Пальпаторно в железе определяется единичный узел. При сонографии он значительно сниженной эхогенности. Узел усиленно накапливает радиофармпрепарат при сканировании ("теплый узел"). В крови увеличено содержание тиреоидных гормонов, преимущественно трийодтиронина.

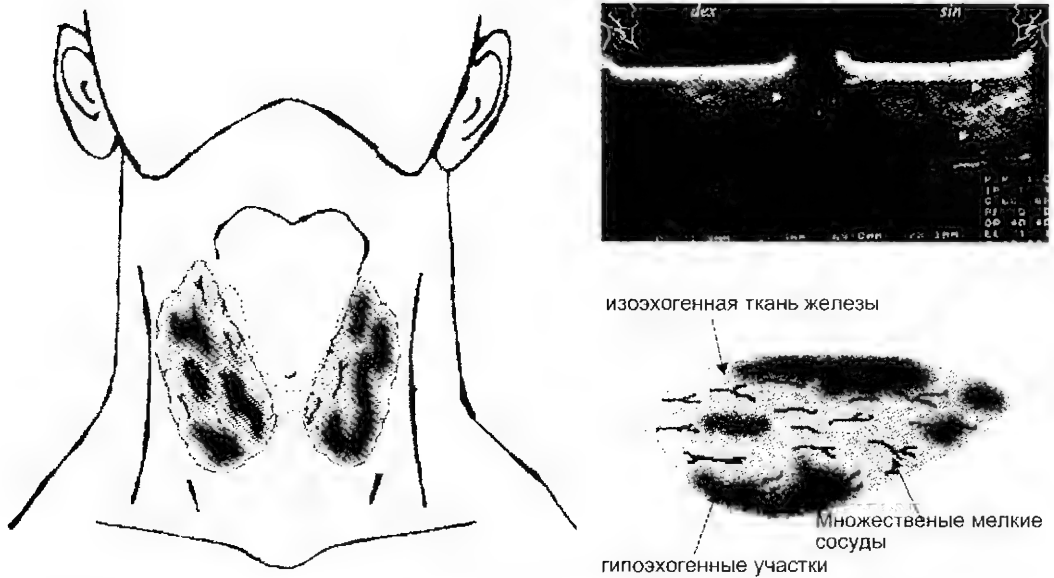


Рис. 3.18. Эхограмма диффузного токсического зоба (Е. В. Эпштейн, С. И. Матяшук, 2004)

Тиротоксикоз при **подостром тиреоидите** обусловлен разрушением фолликулов и выходом тиреоидных гормонов в кровь. При этом определяются симптомы воспалительного процесса: повышение температуры тела, слабость, боль по передней поверхности шеи, отдающая в уши, нижнюю челюсть. Появляются симптомы тиротоксикоза: чрезмерная потливость, тахикардия, не соответствующая повышению температуры тела, легкий тремор пальцев рук. Пальпаторно щитовидная железа болезненная, уплотненная. Свойственно увеличение СОЭ. По мере стихания воспалительного процесса симптомы тиротоксикоза уменьшаются.

При **радиационных тиреоидитах** железа увеличена, болезненна, легкие проявления тиротоксикоза. Заболевание возникает после радиоактивного облучения или поглощения радиоактивных изотопов через дыхательные пути или органы пищеварения.

Хронические тиреоидиты – лимфоцитарный, аутоиммунный – у небольшого количества пациентов (до 5 %) в своем течении имеют тиротоксическую фазу. Основными отличиями тиротоксической фазы хронического тиреоидита от диффузного токсического зоба являются:

1. Поглощение радиоактивного йода увеличено при токсическом зобе и уменьшено при тиреоидитах.
2. Токсическому зобу свойственно нарастание титра антител к рецепторам тиротропина, тиреоидиту – антител к тироглобулину и тиропероксидазе.

3. При УЗИ щитовидной железы у больных с диффузным токсическим зобом определяется диффузное увеличение с равномерно сниженной эхогенностью над всей поверхностью железы. Тиронидитам свойственен мозаицизм эхоструктуры щитовидной железы: участки сниженной эхогенности чередуются с участками фиброза, определяются гидрофильные участки с воспалительным ободком.

Йод-индуцированный тиротоксикоз (йод – Базедов) возникает вследствие употребления йода в количествах, значительно превышающих физиологическую потребность. Источником йода могут быть лекарственные средства: амиодарон, поливитамины с йодидами, микстуры от кашля с калия йодидом, рентгеноконтрастные средства, антисептики с йодом. У лиц с узлами в щитовидной железе или узловыми уплотнениями в ней избыток йода способствует индукции узлового токсического зоба.

Фолликулярный рак щитовидной железы может сопровождаться тиротоксикозом. Диагноз уточняется по результатам пункционной биопсии, цитологическим и цитохимическим исследованиям.

Пузырный занос и хорионкарцинома выделяют большое количество хориогонина, который стимулирует рецепторы тиротропина на тироцитах, и возникает тиротоксикоз. Диагноз устанавливается при наличии опухоли, пузырного заноса, высокого содержания хориогонина в плазме крови.

Тироксин- и трийодтиронинсекретирующие опухоли гонад (тиротомы яичников, яичниковая струма; эмбриональные опухоли яичек). Они выделяют значительное количество гормонов, вызывая тиротоксикоз.

Ятрогенный тиротоксикоз возникает при употреблении больших доз препаратов тироидных гормонов. При этом зоб отсутствует, йодпоглотительная функция щитовидной железы низкая, содержание тироглобулина в плазме крови в пределах нормы (табл. 3.10).

Примеры диагноза:

- Тиротоксикоз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации). Диффузный токсический зоб. Тиротоксическая офтальмопатия.
- Тиротоксикоз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации). Узловой токсический зоб (токсическая аденома щитовидной железы).
- Тиротоксикоз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации). Многоузловой токсический зоб.
- Тиротоксикоз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации). Токсический зоб корня языка.
- Экзогенный тиротоксикоз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации).
- Тиреотоксический криз.
- Вторичный тиротоксикоз.

Лечение. Лечение тиротоксикоза может быть медикаментозным, хирургическим, с использованием радиоактивного изотопа I^{131} .

Таблица 3.10

Алгоритм диагностики токсического зоба

Тахикардия, потливость, тремор, исхудание, мерцательная аритмия	Зоб. Увеличенное пульсовое давление, систолический шум на верхушке и основании сердца. В плазме содержание тироксина и трийодтиронина повышенное, тиротропина – сниженное	Диффузный токсический зоб	Лечение медикаментами, по показаниям – хирургическое
Периодическая тахикардия или тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Систолическая гипертензия	В щитовидной железе гипозоженный узел, на сканограмме он значительно накапливает радиофармпрепарат, в крови повышено содержание трийодтиронина	Одно-узловой токсический зоб	Лечение хирургическое
Во время супрессивной терапии узлового зоба L-тироксином возникла тахисистолическая форма мерцательной аритмии, не исчезающая после отмены препарата	Гипозоженный узел с усилением кровотока в нем	“Автономизация” узла	Лечение как при токсическом зобе
Во время лечения эутиреоидного зоба йодидом калия в дозе 300 мкг в сутки появились признаки тиротоксикоза	По данным УЗИ, в увеличенной щитовидной железе гипозоженные образования. Содержание тироксина и трийодтиронина в плазме крови увеличено, тиротропина – уменьшено	“Автономизация” узлов	Отменить йодиды. Лечить как токсический зоб

Медикаментозное лечение применяется всегда. Оно может быть самостоятельным методом лечения или предшествовать хирургическому или радиойодному. Средствами, которые угнетают функциональную активность щитовидной железы, являются производные тионамидов. Используют производные имидазолов – карбимизол (мерказолил, тирозол) и группы тиоурацила – пропилтиоурацил. В щитовидной железе препараты блокируют образование органического йода, конденсацию йодтирозинов в трийодтиронин и тироксин. Принятый мерказолил быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1–2 часа. Препарат накапливается в щитовидной железе, где концентрация его в 100 раз больше, чем в плазме крови. Период полувыведения препарата составляет 4–6 часов, что позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию его в крови в течение 20 часов. Поэтому препарат принимается 1–2 раза в сутки. Для поддержания стабильной концентрации препарата в крови в начале лечения его назначают трижды в день. Начальная доза препарата

может составлять 20–60 мг мерказолила в сутки в зависимости от тяжести проявления тиротоксикоза. Наиболее целесообразная начальная доза – 30 мг в сутки, 10 мг трижды в день. Более высокая доза несет большую угрозу побочных действий препарата. Эту дозу назначают до достижения стойкого эутириоза. Затем обследуют пациента раз в месяц и при необходимости снижают дозу на 30–50 %, доводя ее до поддерживающей при условии стойкой компенсации заболевания. Этими критериями являются: стойкий клинический эутириоз (отсутствие проявлений заболевания), уменьшение размеров щитовидной железы, достижение нормальных показателей уровня тироксина, трийодтиронина, тиротропина. При достижении стойкого эутириоза в течение одного-полутора лет, исчезновении из крови антитиреоидных антител возможна клиническая ремиссия тиротоксикоза.

Показателями неэффективной терапии являются: повышенное содержание трийодтиронина и тироксина в плазме крови со смещением соотношения между ними в сторону трийодтиронина, высокое содержание тироглобулина, гипоэхогенный характер щитовидной железы во время УЗИ, высокое поглощение радиоактивного йода железой.

Побочные реакции от лечения мерказолилом: аллергии, крапивница, тошнота, повышение температуры тела, холестаз, желтуха, агранулоцитоз. При лечении низкими дозами мерказолила эти осложнения встречаются крайне редко. Рекомендуется исследовать периферическую кровь каждые 2 недели в первые 2 месяца лечения, в последующем – ежемесячно. Это позволяет выявить агранулоцитоз до появления его клинических признаков. К ним относятся: боль в горле, повышение температуры тела. При появлении этих признаков надо немедленно сделать анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Если возникает агранулоцитоз, мерказолил отменяют, назначают глюкокортикоиды, стимуляторы лейкопоза, плазмаферез.

При непереносимости мерказолила назначают другие препараты тиреостатического действия, в частности йодиды, которые в больших дозах блокируют поглощение йода щитовидной железой, блокируют пероксидазу и органификацию неорганического йода, затрудняют выход тироидных гормонов в кровь, блокируют рецепторы тиротропина. Через 2 недели лечения железа адаптируется к блокирующему действию йодидов (феномен “ускользания”). Поэтому лечение йодидами не может быть длительным. Используется в предоперационной подготовке больных с токсическим зобом. К препаратам йода, применяемым для лечения, относятся: раствор Люголя (йода – 1 часть, калия йодида – 2 части, воды – 17 частей), содержание йодидов – 6 мг/мл. Принимают до 50 капель в сутки. Концентрированный раствор калия йодида, 17 % – 50 мг йодидов в 1 капле. Принимают по 5 капель раз в день до еды. Раствор калия йодида 1–2 %, по 15 мл трижды в день. Лечение йодидами может вызвать аллергию или идиосинкразию к ним. Йод выделяется из организма через слизистые желудка, бронхов, конъюнктиву и раздражает их. Могут развиваться явления конъюнктивита, бронхита, гастрита, угреподобная сыпь на теле. В таких случаях препараты йода отменяют, назначают противоаллергические средства. Выведению йода способствует хлорид натрия. Рекомендуют употреблять хлоридно-натриевые минеральные воды или пить слегка подсоленную воду.

Наряду с антитиреоидными средствами назначают β -адреноблокаторы. Они быстро купируют симптоматику, обусловленную избытком катехоламинов: раздражительность, тревожность, тремор, тахикардию. Неселективным β -адреноблокаторам (пропранолол) свойственно периферическое действие, блокада превращения тироксина в активный трийодтиронин, способствуя увеличению неактивной его формы — реверсивного трийодтиронина. Начальная доза пропранолола 120 мг/сут, ее уменьшают по мере достижения эутироза. Могут использоваться и селективные β -адреноблокаторы: атенолол (50–100 мг/сут), талинолол (100–200 мг/сут), метопролол (100–200 мг/сут), бисопролол (5–10 мг/сут).

Комплексное лечение тиротоксикоза включает также использование глюкокортикоидов. Они особенно показаны при наличии относительной надпочечниковой недостаточности, одним из показателей которой является гиперпигментация больных. Глюкокортикоиды также оказывают антитиреоидное действие, угнетая периферическое превращение тироксина в трийодтиронин. Назначают преднизолон в начальной дозе 20–30 мг, уменьшая каждые пять дней на 5 мг, или другие глюкокортикоиды в эквивалентной дозе.

Поскольку офтальмопатия в половине случаев обусловлена тиротоксикозом, то по достижении эутироза явления офтальмопатии исчезают. Комплексное лечение эндокринной офтальмопатии включает использование глюкокортикоидов в суточной дозе до 40–60 мг преднизолона. При выраженном периорбитальном отеке, поражении глазных мышц, доза преднизолона 80–120 мг/сут. Темп уменьшения дозы медленный, в течение 2–3 мес. В глаза назначают капли с дексаметазоном. Для удаления циркулирующих антител используют плазмаферез.

При нарастании угрозы протрузии глазных яблок назначают телегамма- или рентгентерапию орбит.

В лечении претибальной микседемы важно достижение стойкого эутироза, применение глюкокортикоидов внутрь и в виде фонофореза на пораженные участки.

Лечение тиротоксикоза у беременных. Залогом успеха является ранняя диагностика. Тиростимулирующие иммуноглобулины матери проникают через плаценту и стимулируют щитовидную железу плода. В 1 триместре беременности используют предоперационную подготовку мерказолилом или пропилтиоурацилом и проводят субтотальную резекцию щитовидной железы. Щитовидная железа плода формируется на 12 неделе эмбриогенеза, поэтому угроза ее повреждения отсутствует. Существует альтернативная хирургическому схема лечения. Назначают пропилтиоурацил в начальной дозе до 250 мг в сутки. По достижении эутироза продолжают пропилтиоурацил в дозе 100–25 мг в сутки. Угроза гипотироза плода при этом минимальная, пропилтиоурацил не проникает через плаценту и не накапливается в молоке. В более поздних сроках беременности лечение проводят мерказолилом, 10–15 мг в сутки, или пропилтиоурацилом, до 600 мг в сутки. После рождения ребенка нельзя кормить грудью, поскольку тиреоидные гормоны выделяются с молоком.

Лечение тиротоксического криза включает:

- устранение провоцирующих криз факторов (по возможности);
- блокада синтеза тиреоидных гормонов;

- блокада периферического действия гормонов;
- поддержание жизненно важных функций организма;
- удаление из организма тиреоидных гормонов и тиреостимулирующих иммуноглобулинов.

Блокада синтеза тиреоидных гормонов достигается введением мерказолила – перорально или через назогастральный зонд. Начальная доза – 60 мг, в дальнейшем 30 мг каждые 4 часа. Через 2 часа после введения мерказолила назначают препараты йода. Этим исключается использование йодидов для синтеза тиреоидных гормонов.

Внутривенно капельно на 1000 мл 5 % раствора глюкозы вводят 1 мл раствора Люголя. Вводят 10 % раствор натрия йодида, по 1 мл внутривенно каждые 3 часа. Раствор Люголя можно давать перорально или через назогастральный зонд по 30–40 капель каждые 3 часа.

Периферическое действие гормонов блокируют β -адреноблокаторами, для чего внутривенно вводят пропранолол от 1 до 3 мг каждые 3 часа. Вводят также глюкокортикоиды внутривенно капельно. Гидрокортизон до 500 мг в сутки или преднизолон – 200 мг в сутки, дексаметазон до 20 мг в сутки. Усиление выведения тиреоидных гормонов из организма достигается назначением фенобарбитала, до 200 мг в сутки.

Температуру тела пациентов снижают, обкладывая пузырями со льдом, холодными обдуваниями, назначением ацетоамифена (парацетамол).

От избытка тиреоидных гормонов организм освобождают с помощью плазмафеза, гемосорбции.

Водный режим организма поддерживают введением 5 % раствора глюкозы и 0,9 % раствора натрия хлорида.

Хирургическое лечение токсического зоба было исторически первым методом лечения после установления причины возникновения зоба – тиротоксикоза. Это достаточно физиологический метод лечения. У 70 % прооперированных достигается полное излечение, у 25 % наблюдается гипотироз, от 5 до 10 % – возникает рецидив тиротоксикоза. Результаты операции зависят от активности остатка тиреоидной ткани. При исследовании отдаленных результатов хирургического лечения (до 20 лет) гипотироз наблюдают у 70–80 % прооперированных, рецидив тиротоксикоза – до 15 %, устойчивый эутироз – у 5–7 %.

Показания к хирургическому методу лечения: зоб больших размеров, узловые формы зоба, загрудинное размещение зоба, неэффективность медикаментозного лечения с прогрессированием аллергических реакций, лейкопении, тромбоцитопении; зоб с компрессией органов шеи или средостения.

Противопоказаниями к хирургическому лечению является тяжелое соматическое состояние пациента, когда риск хирургического вмешательства превышает риск болезни. Хирургическое лечение проводят в состоянии стойкого медикаментозного эутироза.

Осложнения хирургического лечения разделяют на ранние и поздние. К ранним осложнениям относят: острый гипопаратироз с кризом, послеоперационные кровотечения, парез гортани вследствие повреждения возвратного нерва, послеоперационный

тиреотоксический криз. К поздним осложнениям относятся: гипотиреоз, послеоперационный гипотиреоз, гипопаратиреоз, рецидив токсического зоба.

Лечение радиоактивным йодом.

Показания:

- тиреотоксикоз с низкой чувствительностью к медикаментозному лечению;
- тяжелые висцеропатические формы токсического зоба, когда существует большой риск осложнений при хирургических вмешательствах;
- рецидивы токсического зоба после хирургического лечения.

Противопоказания:

- молодой возраст пациентов (в возрасте до 40 лет велика угроза влияния на потомство);
- загрудинный, узловый формы зоба;
- беременность, кормление грудью;
- болезни крови, почек, органов пищеварения.

Поглощенная доза составляет 30–40 Гр.

Лечение радиоактивным йодом проводят на фоне устойчивой медикаментозной компенсации тиреотоксикоза. За 2–3 дня до введения йода медикаменты отменяют. Затем продолжают после дачи йода в течение 2–3 недель, поскольку при разрушении тироцитов нарастают клинические проявления тиреотоксикоза. Кроме того, назначают β-адреноблокаторы. Этим предотвращается возможность тиреотоксического криза.

Первичный лечебный эффект наблюдается через 2–3 недели после приема радиоактивного йода, в отдельных случаях через 8–12 недель.

Эффект лечения оценивают по содержанию тироксина, трийодтиронина, тиротропина в плазме крови. Кумулятивный риск гипотиреоза составляет 50 %. Именно поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами с определением тиротропина, чтобы своевременно диагностировать гипотиреоз и назначить заместительную терапию.

3.4. ГИПОТИРОЗ

Гипотиреоз – заболевание, обусловленное стойким снижением действия тироидных гормонов на органы.

Классификация.

Сегодня принято выделять следующие типы (варианты) гипотиреоза:

1. Первичный: гипотиреоз, который развивается вследствие врожденного или приобретенного снижения биосинтеза гормонов щитовидной железы.
2. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз развивается вследствие поражения гипофиза (вторичный гипотиреоз) или гипоталамуса (третичный гипотиреоз).
3. Периферический гипотиреоз – обусловленный резистентностью тканей к тироидным гормонам.
4. Субклинический гипотиреоз - это синдром, при котором повышается концентрация ТТГ в крови на фоне нормального уровня тироксина и трийодтиронина.

5. Транзиторный гипотироз – это гипотироз, развивающийся на фоне ряда заболеваний (состояний) или приёма лекарственных средств и склонный к самопроизвольному исчезновению его проявлений после устранения этиологических факторов.

Этиология. Известно, что первичный гипотироз составляет примерно 95 % всех случаев гипотироза. Он часто является исходом аутоиммунного тиреоидита, проявлением врождённых дефектов биосинтеза тироидных гормонов, крайне тяжелого дефицита йода, медикаментозного или токсического воздействия.

Центральный гипотироз развивается в результате врождённых и приобретённых факторов. Врождённые нарушения проявляются гипоплазией гипофиза, дефектами биосинтеза гипоталамических и гипофизарных гормонов, опухолями, оперативными вмешательствами, геморрагическим некрозом гипофиза, инфильтративными заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области.

В основе периферического гипотироза лежит мутация гена рецептора тироидных гормонов, которая является основой резистентности к ним тканей.

Субклинический гипотироз развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита, резекции щитовидной железы или после лечения радиоактивным йодом. В основе его лежит недостаток Т4 для обменных процессов даже в случае его нормальной концентрации. Отражением этого дефицита Т4 является повышение уровня ТТГ.

Транзиторный гипотироз развивается чаще всего в результате бессимптомных тиреоидитов (подострого, безболевого и послеродового), а также у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, получающих цитокины. Иногда он развивается в первые 3–4 месяца после оперативного вмешательства или лечения радиоактивным йодом токсического зоба.

Патогенез. Патогенетическим основанием гипотироза является нарушение энергетических процессов как следствие недостатка тироидных гормонов. Снижается интенсивность обменных процессов, особенно в органах и тканях, которые быстро растут и обновляются. Замедляется эритропоэз и возникает анемия. Вследствие замедления в обмене липидов в организме накапливаются свободные жирные кислоты, триглицериды, холестерол. Особенная роль принадлежит нарушениям в обмене белков и накоплению гликозаминогликанов, производных протеинов, глюкуроновой и хондроитинсерной кислот. Гликозаминогликаны (муцин) накапливаются в интерстиции, обуславливая отек. Вследствие высокой гидрофильности гликозаминогликанов во внесосудистом бассейне накапливаются в значительном количестве натрий, хлориды и вода: в коже, сердце, мышцах, полостях организма. Это приводит к развитию гидроторакса, гидроперикардита, асцита.

У детей дефицит тироидных гормонов обуславливает замедление роста, физического, умственного, полового развития, вплоть до развития гипотиреоидной низкорослости и кретинизма.

При первичном гипотирозе, вследствие отсутствия тормозящего влияния на выделение тиротропина и тиролиберина, последний выделяется в избытке. Вследствие иммунологической и структурной близости тиролиберина и пролактолиберина усиливается выделение пролактина и возникает галакторея.

Патологическая анатомия. При первичном гипотирозе уменьшается масса щитовидной железы. Ткань железы состоит из небольших скоплений мелких фолликулов с густым коллоидом и плоских эпителиальных клеток или В-клеток. Строма железы насыщена лимфоцитами и макрофагами. Значительное разрастание соединительной ткани. Если гипотироз возник вследствие первичного генетического нарушения биосинтеза гормонов, железа гиперплазируется и возникает зоб. Разрастаются папиллярные и тубулярные структуры железы с незначительным содержанием фолликулярных клеток без коллоида, возможно образование узлов и аденом.

В соединительной ткани органов человека накапливаются кислые аминогликаны, обуславливая отек. Он захватывает дерму, соединительную ткань языка, гортани, органов пищеварения. Муцин откладывается периневрально, чем обуславливаются дистрофические изменения в аксонах и миелиновой оболочке нервов. В скелетных мышцах вследствие муцинозного отека наблюдают потерю поперечной полосатости мышц, дистрофию миоцитов, увеличение количества ядер и появление атипичных больших пузырчатых ядер. Аналогичные изменения наблюдаются на фоне отека волокон интерстиция.

Таблица 3.11

Частота клинических признаков гипотироза

Признак	Частота (%)
Слабость	90–70
Сухость кожи	90–70
Сонливость	90–70
Замедление речи	90–70
Зябкость	90–70
Одутловатость лица	90–70
Увеличение языка	90–70
Выпадение волос	90–70
Увеличение площади относительной сердечной тупости	90–70
Брадикардия	70–50
Ухудшение памяти	70–50
Бледность кожи	70–50
Желтушность кожи	70–50
Увеличение массы тела	70–50
Одышка	70–50
Хриплость голоса	70–50
Ухудшение слуха	30–20

Клиника. Заболевание развивается медленно и постепенно. Больные привыкают к своему состоянию. Типичными жалобами больных являются слабость, сонливость, медлительность, ослабление памяти, зябкость, запоры. Голос становится осипшим, грубым, при длительном течении гипотироза, выраженной декомпенсации речь становится невнятной. У женщин возникает галакторея, меноррагии (см. табл. 3.11). Часто больные длительно и безуспешно лечатся от анемии.

Во время осмотра кожа сухая, шелушится, желтоватая на цвет, холодная на ощупь, определяется ее отечность. Она с трудом собирается в складку, после надавливания пальцем ямок не остается. Значительный гиперкератоз на локтях, коленях, стопах. Лицо одутловатое, бледно-желтое, иногда с румянцем на щеках, значительная периорбитальная отечность. Волосы на голове тусклые, ломкие, может быть локальная алопеция. Выпадают волосы на бровях, под мышками, на лобке.

Характерные изменения со стороны органов кровообращения. Брадикардия, при значительной анемии – тахикардия. Границы относительной сердечной тупости смещены вследствие дистрофических изменений в миокарде и скопления жидкости в перикарде. Увеличивается диастолическое давление.

На ЭКГ интервал R–R увеличен, вольтаж зубцов снижается, может быть депрессия сегмента S–T, инверсия зубца T.

Значительные изменения возникают в органах пищеварения. Атопия кишок, вздутие их, стойкий запор. Язык отечный, увеличен. Уменьшается секреция пищеварительных желез, нарушается всасывание витамина B₁₂, чем усугубляется анемия. Может быть асцит.

Существенные изменения выявляют в нервной системе как периферической, так и центральной. Замедляется мышление, снижается память, уменьшается интеллектуальный потенциал человека, изменяется его поведение. У части больных возникают страхи, формируется тревожно-депрессивный синдром. Постоянная сонливость. Все это вместе взятое значительно ограничивает интеллектуальную активность пациента.

Изменения в периферической нервной системе сводятся к снижению чувствительности, особенно вибрационной, тактильной, появлению парестезий. Часто возможны мононевриты как следствие сдавливания нервов в костных и мышечно-связочных каналах (туниельный синдром). Онемение рук, парестезии развиваются вследствие карпального и кубитального туниельных синдромов. Накопление муцина в оболочках слуховых нервов приводит к снижению слуха. Могут возникать нарушения сумеречного зрения вследствие замедления образования ретинола из каротина.

Больным свойственны бронхиты, затяжные пневмонии. При тяжелых формах гипотироза возможно развитие гидроторакса. Он не вызывает дыхательной недостаточности, обнаруживается при рентгенологических исследованиях органов грудной полости.

Особого внимания при гипотирозе заслуживают изменения со стороны мышц и суставов. Часто больных беспокоят боли в суставах, которые возникают вследствие отека синовиальных структур и капсул суставов рук и ног. Метаболические изменения вследствие недостатка тиреоидных гормонов часто приводят к развитию миопатий. Мышцы уплотняются, болезненны при пальпации. Замедляется сокращение, особенно расслабление мышц. Больным тяжело раскрывать рот, разжимать сжатую в кулак руку,

возникает псевдомиопатический синдром. Увеличение объема мышц придает больным атлетический вид, поэтому иногда ошибочно диагностируют акромегалию.

Частым спутником гипотироза является анемия. Она возникает вследствие нарушения синтеза гемоглобина, кровопотерь при метrorрагиях, уменьшения всасывания в пищеварительном тракте железа, дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Особенности клинического течения гипотироза. Клинически различают легкую, среднюю и тяжелые формы гипотироза. При легких формах замедляется подвижность, мышление, возникает одутловатость лица, брадикардия. Работоспособность пациентов сохранена. Средняя степень тяжести гипотироза проявляется всей присущей ему симптоматикой: брадикардия, сухость кожи, стойкий запор, анемия, мено- и метrorрагии, сонливость, апатия, немотивируемая раздражительность, работоспособность снижена. Тяжелая форма течения гипотироза проявляется всеми свойственными ему симптомами в крайней степени выраженности: значительный отек всего тела (микседема), кожа бледная, желтушная, сухая, обильно шелушится, стойкий запор, голос грубый, низкий, брадикардия. При тяжелом течении гипотироза возможно возникновение гипотироидной комы.

Гипотироидная кома. Причиной ее развития является несеченный гипотироз. Развитию способствуют переохлаждения, респираторные заболевания, хирургические вмешательства, наркоз, пищевые и медикаментозные интоксикации, медикаменты, угнетающие высшую нервную деятельность (нейролептики, транквилизаторы, снотворные). В патогенезе гипотироидной комы ведущими факторами являются: гиперкапния и гипоксия, водно-электролитный дисбаланс, гипотермия. Гипоксия обуславливается легочной гиповентиляцией. Этому способствуют ожирение, отек тела, наличие гидроторакса, асцита, муцинозный отек альвеол. Экскурсии грудной клетки уменьшаются вследствие ослабления тонуса дыхательных мышц и нарушений процессов нервно-мышечной проводимости. К водно-электролитным нарушениям приводят перемещение жидкости во внесосудистое русло. Уменьшается плазмоток и фильтрационная способность почек. Гипотермии способствует уменьшение продукции энергии и увеличение отдачи тепла через расширение периферических капилляров вследствие гиперкапнии.

Кома развивается постепенно. Нарастает слабость, апатия, сонливость, движения замедляются. Больные впадают в сон, переходящий в кому.

Внешний вид больных гипотирозом весьма характерен: одутловатое лицо с особенно резко выраженным отеком губ, ушей, век. Кожа сухая, бледная, холодная на ощупь, с отрубевидным шелушением. Кожу практически нельзя взять в складку вследствие значительного муцинозного отека.

Температура тела снижена. Брадикардия, до 40 ударов в минуту. Тоны сердца резко приглушены. Границы сердечной тупости смещены. Иногда встречаются атипичные проявления гипотироза (табл. 3.12).

Гипотироз и беременность. Гипотироз оказывает неблагоприятное влияние на детородную способность женщины. У 90 % женщин с первичным гипотирозом отмечается гиперпролактинемия и гиперпролактинемический гипогонадизм. Блокируется овуляция, и это является причиной бесплодия. По мере компенсации гипотироза гиперпролактинемия исчезает и женщина может забеременеть.

Таблица 3.12

Атипичные формы гипотироза (Боднар П. П. и соавт., 1986)

Опухоле- подобная	Муцинозный отек внутренних органов	Спланхомегалия
Сердечно- сосудистая	Энергетическое обеднение миокарда, гипернатриемия	Аритмии, стенокардия, артериальная гипертензия
Отечная	Увеличение проницаемости капилляров для белков	Анасарка, гидроперикард, гидроторакс, асцит, гидроартрозы
Гемато- логическая	Уменьшение митотической активности эритробластов, адгезивной способности тромбоцитов, VIII фактора плазмы крови	Анемия, геморрагии
Костно- мышечная	Уменьшение количества гликогена в мышцах, замедление сокращения и расслабления мышц	Миопатии, артралгии
Ревматоидная	Недоразвитие центров окостенения, накопление в суставах пирофосфата кальция. Увеличение содержания гиалуроновой кислоты в суставах	Артралгии, отечность суставов
Нервно- психическая	Энергетическое обеднение головного мозга, муцинозный отек. Отек периневрия.	Нарушение торможения в коре головного мозга. Галлюцинации. Депрессии. Психозы. Полиневропатия.

При известном гипотирозе беременность должна быть планируемой. Оплодотворение следует проводить на фоне устойчивого эутириоза с нормальным содержанием тиротропина в плазме крови. После установления факта беременности доза L-тироксина увеличивается на 30–50 %. При этих условиях беременность протекает без осложнений, рождается здоровый ребенок. Если гипотироз диагностирован во время беременности впервые, необходимо сразу назначить L-тироксин в дозе 100 мкг. Каждые 4–6 недель исследуют содержание тиротропина и корректируют дозу L-тироксина.

Гипотироз у детей. Клинические признаки гипотироза зависят от возраста возникновения, длительности течения. Гипотироз проявляет себя задержкой физического, умственного, полового развития.

Дети с врожденным гипотирозом сразу после рождения не производят впечатления больных. Единственное, что их отличает, – увеличенная масса тела, которая обусловлена отеком. Характерно продление физиологической желтушности и позднее заживление пупочной ранки. К ранним признакам можно отнести и затруднения при кормлении. У детей плохой аппетит, они плохо сосут и глотают. У детей часты запоры, живот увеличен, вздут, нередко пупочные грыжи. Младенцы вялые, почти постоянно спят, крик у них грубый (рис. 3.19).

Если до 5–6-месячного возраста гипотироз не диагностирован, то проявляются его характерные особенности: задержка роста, психофизического развития, трофические изменения кожи. Кожа сухая, покрыта чешуйками с желтоватым оттенком, холодная на ощупь. По мере развития муцинозного отека глазные щели становятся узкими, лицо – амимичным, увеличивается язык, он вываливается изо рта. Нарушается психическая деятельность детей. Они вялые, безучастные, могут часами лежать в мокрых пеленках, не кричат, когда голодны, не интересуются игрушками. Дети поздно начинают сидеть, ходить, не контактные. Поздно прорезываются зубы. Задерживается рост, пропорции тела характерны как для остеохондродисплазии. Изменяется формирование скелета лица: широкая переносица, короткий нос. Роднички закрываются с опозданием. Большой родничок может быть открытым до 8–9 лет. Задерживается развитие ядер окостенения. Характерны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия у детей старшего возраста, глухость тонов сердца, увеличение его размеров, увеличение диастолического артериального давления. Замедляется половое развитие. Определяется стойкая гипоплазия яичек, яичников, матки.

При раннем начале специфической заместительной терапии все изменения подвергаются обратному развитию (рис. 3.20).

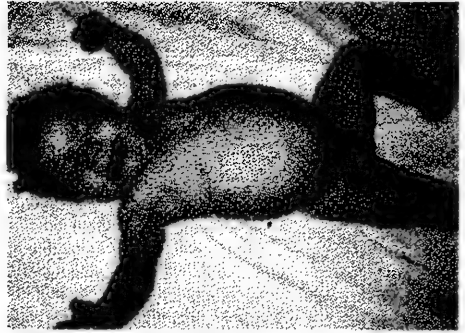


Рис. 3.19. Ребёнок с врожденным гипотирозом



Рис. 3.20.

Врожденный гипотироз у ребенка до и после лечения

Гипотироз у людей пожилого и старческого возраста (рис. 3.21). У людей зрелого возраста гипотироз развивается вследствие атрофии щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите (спонтанный, идиопатический гипотироз). Заболевание развивается медленно. Сам больной и окружающие воспринимают свое состояние не как болезнь, а как проявления старости. Больных беспокоят стойкие запоры, громкий храп, периферические отеки. К непрямым признакам гипотироза относятся: стойкая анемия, гиперхолестеринемия, увеличение СОЭ.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Гипотироз диагностируют по его клиническим проявлениям и результатам исследований гормонов в плазме крови. Характерным является уменьшение в периферической крови трийодтиронина, тироксина, увеличение тиротропина. Наиболее показательно определение тироксина, поскольку он синтезируется в щитовидной железе. Уменьшится содержание общей и свободной фракции тироксина. Поскольку норма тироксина является весьма вариабельной, всегда необходимо определять и тиротропин. Его увеличение свидетельствует о гипотирозе. При увеличении тиротропина выше нормы и нормальных показателях тироксина говорят о субклиническом гипотирозе.

Инструментальная диагностика. Непрямым показателем гипотироза является увеличение времени рефлекса ахиллова сухожилия. У здоровых людей это время колеблется в пределах 270 ± 30 мс. УЗИ щитовидной железы может выявить ее атрофию, признаки аутоиммунного тиреоидита, зобную трансформацию органа.

При диагностике следует учитывать наличие факторов риска гипотироза:

- возраст более 60 лет;
- токсический зоб в анамнезе;
- тиреоидиты в анамнезе;
- наличие аутоиммунных заболеваний у пациента и у родственников: болезнь Аддисона, сахарный диабет типа I, пернициозная анемия, ревматизм, дегенеративные артропатии, дерматомиозит;
- лечение лития карбонатом, йодсодержащими препаратами;
- облучение головы и шеи.

Дифференциальная диагностика гипотироза представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13

Дифференциальная диагностика гипотироза и симптомоподобных заболеваний

Отеки	Хронический нефрит, хронический пиелонефрит с почечной недостаточностью	Протеинурия. В мочевом осадке эритроциты, лейкоциты, цилиндры. Нарастает содержание креатинина и мочевины в крови	Регресс симптомов под влиянием лечения тиреоидными гормонами.
Отеки	ИБС с сердечной недостаточностью	Мягкие отеки, нарастают к концу дня, тахикардия, на ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка. Клиническая эффективность ингибиторов АПФ, мочегонных	Отеки твердые. Неэффективность диуретических средств. Клинический эффект от заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы
Бледность	Анемия	Бледность. Снижение гемоглобина, эритроцитов в крови	Снижение тиреоидных гормонов, рост тиротропина. Эффект от заместительной терапии
	Периферическая полинейропатия при сахарном диабете.	Синдром хронической гипергликемии	
Увеличение времени рефлекса ахиллова сухожилия	Хронический алкоголизм. Интоксикация свинцом, ртутью, мышьяком. Вибрационная болезнь	Злоупотребление алкоголем. Установление факта интоксикации или работы с вибромеханизмами	Клиника гипотироза
Уменьшение йодпоглотительной способности щитовидной железы	Подострый тиреоидит	Увеличенная, болезненная щитовидная железа, признаки воспаления. Содержание тироксина в плазме крови в норме или слегка увеличено	Низкое содержание тироксина в плазме крови



Рис. 3.20. Внешний вид больной гипотирозом: асимичность, одутловатость, облысение

Для скрининга врожденного гипотироза берут капиллярную кровь из пятки и наносят на специально подготовленную фильтровальную бумагу, высушивают и исследуют методом иммунофлюоресценции. При содержании тиротропина более 20 мкЕ/мл необходимо исследовать венозную кровь. Если содержание тиротропина более 50 мкЕ/мл, велико подозрение на гипотироз. При содержании тиротропина свыше 100 мкЕ/мл гипотироз вероятен, необходимо немедленно провести исследование тиреоидных гормонов плазмы крови; не ожидая его результата, сразу же назначают L-тироксин.

Кровь из вены для исследования тироксина, трийодтиронина и тиротропина забирают на 4–5 день жизни у доношенных детей и на 7–14 день – у недоношенных.

Для диагностики гипотиреоидной комы необходимо учитывать наличие гипотермии и характерную внешность больного, установление факта хирургических вмешательств на щитовидной железе, лечения радиоактивным йодом. Диагноз подтвердится по данным низкого содержания в плазме крови тироксина, трийодтиронина, высокого – тиротропина. Косвенные подтверждения диагноза – анемия, увеличение СОЭ, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипогликемия. На ЭКГ – брадикардия, аритмии, блокады в проводящей системе сердца, снижен вольтаж, удлинение интервалов R–R, P–Q.

Примеры диагноза:

- Субклинический (лабораторный) гипотироз
- Послеоперационный гипотироз (тяжесть и состояние заболевания).
- Врожденный гипотироз (тяжесть и состояние заболевания).
- Экзогенный гипотироз.
- Спонтанный гипотироз (при средней тяжести аутоиммунном тиреоидите)
- Гипотиреоидная кома
- Пострадиойодный гипотироз (тяжесть и состояние заболевания)

Лечение. Гипотироз лечат синтетическими аналогами тиреоидных гормонов: L-тироксином и L-трийодтиронином. Существуют также комбинированные препараты L-тироксина с L-трийодтиронином и калия йодидом:

- Тирсокомб (70 мкг L-тироксина, 10 мкг L-трийодтиронина, 160 мкг калия йодида).
- Тиреотом (40 мкг L-тироксина, 10 мкг L-трийодтиронина).
- Тиреотом-форте (120 мкг L-тироксина, 30 мкг L-трийодтиронина).
- Новотирал (120 мкг L-тироксина, 20 мкг L-трийодтиронина).

Препарат L-тироксина эутирокс, принятый внутрь, быстро всасывается, его биодоступность 60–80 % от принятой дозы. Накапливается в органах и тканях организма, создавая стабильное депо препарата. Период полураспада препарата – 8 дней. Принятая доза полностью выводится из организма через 8 недель. Расчетная доза L-тироксина для взрослых составляет 1,6–2,2 мкг/кг/сутки. Лечение начинают с $\frac{1}{4}$ рассчитанной дозы, увеличивая каждые 2 недели вдвое, постепенно доводя до необходимой эффективной терапевтической дозы. Практически лечение начинают с 25 мкг L-тироксина в сутки, доводя до 100–150 мкг в сутки. Всю дозу принимают утром, после завтрака. Эффективность лечения оценивают по регрессу клинических признаков и нормализации содержания тиротропина в плазме крови до 0,5–2,0 МЕ/л. Полностью симптомы гипотироза исчезают через 2–3 месяца от начала лечения. Выпот в перикарде, плевральной, брюшной полостях задерживается долго. Нет необходимости использовать мочегонные средства, надо добиваться устойчивой компенсации гипотироза.

Лечение гипотироза у детей. Ориентировочная доза L-тироксина для детей в возрасте до 1 года 6 мкг/кг/сут, 2–12 лет – 3–4 мкг/кг/сут. Детям до 3 месяцев назначают 25 мкг в сутки, до 1 года – 37,5 мкг/сут, 1–5 лет – 75 мкг, 5–7 лет – 75–100 мкг, после 7 лет – 100 мкг в сутки.

Лечение гипотиреоидной комы направлено на:

1. Устранение дефицита тиреоидных гормонов.
2. Предупреждение надпочечниковой недостаточности.
3. Предупреждение гипогликемии.
4. Предупреждение гипонатриемии.
5. Улучшение вентиляции легких.
6. Постепенное устранение гипотермии.

Назначают L-трийодтиронин. Если больной глотает, принимает его самостоятельно, если нет – через зонд 25 мкг препарата каждые 4 часа. После появления признаков действия препарата: учащение сердцебиения, повышение температуры тела – препарат назначают в дозе 50 мкг в сутки. Может быть использован и L-тироксин. Его назначают в суточной дозе 400–500 мкг, которую разделяют на части и вводят каждые 4 часа. По мере улучшения клинического состояния дозу снижают до среднетерапевтической, 75–100 мкг в сутки. Для предупреждения надпочечниковой недостаточности вводят 100 мг гидрокортизона одномоментно и затем по 50 мг каждые 6 часов. Внутривенно капельно вводят 5 % раствор глюкозы. Больных укрывают одеялом без дополнительного согревания. Температура тела повышается постепенно самостоятельно в течение 24–72 часов.

3.5. ТИРОИДИТЫ

Тиреоидиты – это разнообразные по патогенезу и этиологии воспалительные заболевания щитовидной железы. Они бывают острые, подострые и хронические (схема 3.3).

Классификация тироидитов



3.5.1 ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ ТИРОИДИТ

Заболевание проявляется резкой болью и припухлостью по передней поверхности шеи, лихорадкой. Характерен лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ. Содержание гормонов щитовидной железы не изменяется. Йодпоглотительная способность органа в норм. При УЗИ в щитовидной железе определяется одна или несколько округлых гипоэхогенных полостей. При скintiграфии пораженные участки не поглощают радиофармпрепарат. Дифференциальную диагностику следует проводить со всеми заболеваниями, которые сопровождаются болью и припухлостью по передней поверхности шеи. Это подострый тироидит, флегмона шеи, кровоизлияния в кисту щитовидной железы, рак щитовидной железы, инфекции глубоких слоев шеи, воспаление бронхогенных кист.

Лечение. Антибиотики широкого спектра действия, при наличии абсцессов – их дренирование.

3.5.2. ОСТРЫЙ НЕГНОЙНЫЙ ТИРОИДИТ

Встречается редко. Обусловлен радиационным повреждением щитовидной железы вследствие поглощения радиоактивного йода во время аварий на объектах атомной энергетики, применения радиоактивного йода для лечения токсического зоба. У больных появляется боль по передней поверхности шеи, напряжение щитовидной железы, повышается температура тела. Появляется симптоматика тиреотоксикоза: тахикардия, тремор рук, потливость, иногда – тиреотоксический криз.

Диагноз определяют соответственно клиническим проявлениям и факту радиационного повреждения щитовидной железы.

Лечение. Глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы, тиреостатические препараты.

3.5.3. ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ

Подострый тироидит (*син.*: тироидит де Кервена, вирусный тироидит, гранулематозный тироидит, гигантоклеточный тироидит) – острое воспалительное заболевание щитовидной железы, обусловленное вирусной инфекцией.

Этиология. Наиболее часто тироидит вызывают аденовирусы, вирусы Коксаки, эпидемического паротита, гриппа, мононуклеоза, ЕСНО-вирусы, вирус Эпштейна – Барра. О связи с вирусными инфекциями свидетельствует клиническая практика, по-

сколькx проявления подострого тиреоидита часто начинаются через несколько недель после перенесенного респираторного заболевания.

Патогенез. Вследствие воспаления возникает деструкция фолликулов с выходом их содержимого в кровь. В крови увеличивается содержание тироксина, трийодтиронина, тироглобулина. Гипертироксинемия блокирует секрецию тиротропина. Клинически – проявления тиротоксикоза. Это характеризует тиротоксическую фазу подострого тиреоидита. Вследствие уменьшения секреции тиротропина неповрежденные тироциты не синтезируют тиреоидных гормонов. Через 2–3 месяца развивается транзиторный гипотироз, что получило название гипотироидной стадии подострого тиреоидита. Вследствие деструкции фолликулов на их месте возникает фиброз. При значительном распространении процесса может развиваться истинный гипотироз.

Патоморфология. Начало процесса характеризуется инфильтрацией железы нейтрофилами, полиморфноклеточными и гигантскими клетками – гистиоцитами. Скопления гистиоцитов именуются гранулемами. Гистологически определяют интерстициальный отек, инфильтрацию перечисленными элементами и деструкцию тироцитов.

Клиника. Заболевание возникает остро, вскоре после перенесенного острого респираторного заболевания. Проявляется повышением температуры тела, болью по передней поверхности шеи. Боль отдает в затылок, уши, нижнюю челюсть, усиливается при глотании. Больных беспокоит тахикардия, потливость, тремор рук, нарастающая слабость.

При непосредственном обследовании больных выявляют повышение температуры тела, неадекватную этому повышению тахикардию, потливость, тремор рук. Офтальмопатия не определяется. При пальпации щитовидная железа болезненна диффузно или локально.

Особенности клинического течения подострого тиреоидита

Выделяют острую фазу, которая длится 4–8 недель. При ней могут наблюдаться явления тиротоксикоза. По стихании воспалительного процесса наступает фаза эутироза или легкого гипотироза. За ней следует выздоровление. Исчезают клинические и лабораторные показатели подострого тиреоидита. При значительной деструкции ткани железы и ее фиброзировании может быть устойчивый гипотироз. У ВИЧ-инфицированных людей с развитием СПИДа может формироваться пневмоцистный тиреоидит с типичными клиническими проявлениями подострого тиреоидита вследствие размножения в железе *Pneumocystis carinii*.

Диагноз устанавливается по наличию клинических проявлений заболевания: лихорадка, увеличенная и болезненная щитовидная железа, проявления тиротоксикоза легкой степени, увеличение СОЭ, анемия. Содержание тиреоидных гормонов в плазме крови увеличено, тиротропина – уменьшено. При этом увеличен титр антител к тироглобулину и микросомальной фракции, который спадает через 2–3 месяца от начала заболевания. Вероятно, это реакция организма на деструкцию тироцитов, а не проявление аутоиммунного процесса.

При УЗИ ткань железы изоэхогенная, эхоструктура неоднородная вследствие большого количества малых и средних гипоэхогенных и анэхогенных включений.

Лечение. Подострый тиреоидит лечат противовоспалительными средствами, стероидными и нестероидными, β -адреноблокаторами. Назначают нестероидные противовоспалительные средства. Их можно комбинировать с преднизолоном в дозе 20–60 мг или другими синтетическими аналогами в эквивалентной дозе, постепенно

уменьшая дозу на 5 мг каждые 7 дней. Симптомы тиротоксикоза устраняют назначением β -адреноблокаторов: пропранолол в суточной дозе до 80 мг или селективные β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол, талинолол) до 100 мг в сутки. При клинических признаках гипотироза назначают L-тироксин до 150 мкг в сутки.

3.5.4. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит (*син.*: лимфоцитарный тиреоидит, зоб Хашимото) – хроническое аутоиммунное заболевание с медленным постепенным разрушением тироцитов и развитием гипотиреоидного состояния. Заболевание выявляется у 3–10 % всего населения, чаще болеют женщины. Болезнь может наступить в любом возрасте. Наибольшее количество больных – в возрастной группе 60–70 лет. Аутоиммунный тиреоидит описан в 1912 году японским хирургом Х. Хашимото, который исследовал гистологическую структуру зобно-трансформированных щитовидных желез и установил следующее:

1. Диффузную плазмоцитарную инфильтрацию.
2. Атрофию тироидных фолликулов.
3. Оксифильно-клеточную метаплазию.

Этиология и патогенез. Аутоиммунный тиреоидит – генетически обусловленное заболевание. Повреждение щитовидной железы часто прослеживается по роду и манифестируется вместе с другими аутоиммунными заболеваниями: пернициозной анемией, гипокортицизмом (болезнью Аддисона), диабетом типа I, витилиго, хроническим альвеолитом, болезнью Шегрена, ревматоидным артритом, аутоиммунными оофоритами и орхитом. Прослеживается высокая конкордантность заболевания у однояйцевых близнецов. При этом у одного из них может быть аутоиммунный тиреоидит, у другого – диффузный токсический зоб. Реализация генетической склонности к заболеванию осуществляется под влиянием разнообразных факторов окружающей среды: биологических, физических, химических. Они индуцируют аутоагрессию, что ведет к постепенному и полному уничтожению тироцитов. Увеличение количества аутоиммунных тиреоидитов с возрастом объясняют суммированием негативного воздействия и нарушением иммунной саморегуляции. Среди химических факторов индукции аутоиммунного тиреоидита ведущее место занимает йод. Физиологическое количество йода не индуцирует процессы аутоиммунитета. Индукция возможна, когда дозы йода в тысячи раз больше физиологических. Аутоагрессия против щитовидной железы при радиационных повреждениях реализуется вследствие выхода значительного количества аутоантигенов из разрушенных тироцитов и гибелью регулирующих лимфоцитов. О действии биологических факторов свидетельствует увеличение количества больных аутоиммунным тиреоидитом после сезонных обострений респираторных заболеваний.

В норме в костном мозге образуется небольшое количество аутоагрессивных лимфоцитов. Они инактивируются, проходя через тимус. Таким образом реализуются центральные механизмы иммунологической толерантности. При отсутствии в тимусе определенных антигенов лимфоциты покидают его и вступают в реакцию с антигенами на периферии, становясь анергическими. Так реализуются периферические механизмы иммунологической толерантности. Эти механизмы нарушаются при аутоиммунном тиреоидите. Частичный дефицит Т-супрессоров позволяет выжить “запрещенным” клонам Т-лимфоцитов. Они взаимодействуют с тироцитами, провоцируя иммунный ответ

замедленного типа. Т-хелперы взаимодействуют с В-лимфоцитами и способствуют превращению их в плазматические клетки с продукцией антител к тироглобулину и тиропероксидазе. Циркулирующие антитела взаимодействуют на поверхности тироцитов с Т-киллерами, оказывая цитотоксическое действие и вызывая деструкцию тироцитов.

Постепенно уменьшается продукция тироидных гормонов, активируется выделение тиротропина по механизму обратной связи. В конечном итоге это приводит к увеличению щитовидной железы и развитию зоба. Возникает гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита. Благодаря регенераторной способности щитовидной железы этот процесс происходит в течение десятилетий.

Кроме регенерации, тироциты экспрессируют на свою поверхность определенные белки, которые превращают аутоагрессивные лимфоциты в анергические. Длительность течения тиреоидита зависит от преобладания процессов разрушения или регенерации. При наличии блокирующих антител к тиротропину развивается атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита. При лабораторных исследованиях определяют значительные титры антител к тироглобулину, тиропероксидазе, тироидстимулирующие или тироидингибирующие. В зависимости от их преобладания формируется функциональное состояние щитовидной железы. Тиротоксикоз возникает при высоких титрах тироидстимулирующих антител.

Патоморфология. Щитовидная железа обычно увеличена, неравномерна, что создает впечатление узловатости. При гистологическом исследовании определяют инфильтрацию железы лимфоцитами и плазматическими клетками. Характерно наличие больших эпителиальных оксифильных клеток с увеличенными ядрами – В-клеток, которые возникают вследствие трансформации тироидного эпителия. Вместе с лимфоидной инфильтрацией определяются участки фиброза, количество которых увеличивается по мере длительности процесса.

При атрофической форме процесса масса железы уменьшается.

Классификация (А. А. Калинин, Т. П. Киселева, 1992)

I. По нозологическим признакам:

1. Самостоятельное заболевание
2. Объединенное с другими эндокринными заболеваниями
3. Синдром аутоиммунного заболевания

II. По форме:

1. Гипертрофический
2. Атрофический

III. По функциональной активности:

1. Эутироидный
2. Гипотироидный
3. Тиротоксический

IV. По клиническому течению:

1. Явный
2. Латентный

V. По морфологическим изменениям в щитовидной железе:

1. Диффузный
2. Очаговый



Рис. 3.22. Эхограмма
аутоиммунного тиреоидита

Щитовидная железа значительно увеличена, на фоне изоэхогенной ткани (1) визуализируются множественные гипоэхогенные участки различной формы и размеров (2), определяются различные мелкие гиперэхогенные включения, не имеющие акустической тени (3). Гистологические препараты: 2 – лимфоидные фолликулы с центрами размножения, 3 – участок соединительной ткани (фиброза) на фоне деструкции тироидных фолликулов

Клиника. Аутоиммунный тиреоидит развивается постепенно и длительное время никак пациентов не беспокоит. Нередко больные жалуются на наличие узлов в щитовидной железе, чувство дискомфорта и стеснения шеи. При пальпации железа увеличена, поверхность ее неравномерная, может быть легкая болезненность при пальпации.

Наиболее часто аутоиммунный тиреоидит диагностируют в состоянии гипотироза.

У 1–2 % больных аутоиммунный тиреоидит начинается с тиротоксикоза. Больных беспокоит тахикардия, тремор рук, иногда офтальмопатия, претибиальный отек.

Тиротоксикоз может возникнуть на фоне эутиреоидного течения аутоиммунного тиреоидита и даже гипотироза, если сохранился в железе функционирующий эпителий. Тиротоксикоз может возникать после перенесенных респираторных инфекций, после родов, аборт.

Изменения клинического течения тиреоидитов обуславливаются экспрессией тироидстимулирующих антител или депрессией антител, блокирующих рецепторы к тиротропину.

Эндокринная офтальмопатия у больных с аутоиммунным тиреоидитом возникает независимо от функционального состояния железы. Она может быть при тиротоксикозе, гипотирозе, в эутиреоидном состоянии. Время ее возникновения не зависит от времени диагностирования тиреоидита или его лечения. Офтальмопатия может быть единственным симптомом, который заставил больного обратиться к врачу.

У детей тиреоидит протекает бессимптомно. Диагноз, как правило, устанавливается при обследовании в связи с зобом. В половине случаев причиной зоба выступает аутоиммунный тиреоидит.

Бессимптомный (немой) тиреоидит протекает без клинических признаков. Щитовидная железа нормальных размеров или слегка увеличена. При обследовании выявляют высокие титры антител к тироглобулину и тиропероксидазе. Концентрация тироидных гормонов и тиротропина в пределах нормы. У женщин с “немой” тиреоидитом часто диа-

гностируется послеродовой тиреоидит. Он возникает в первые месяцы после родов. Как правило, манифестирует тиротоксикозом.

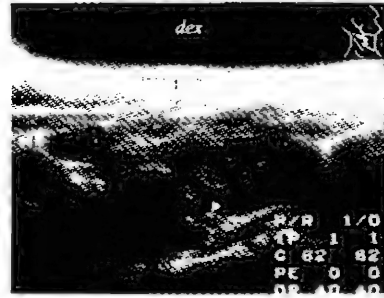
Диагноз. Обследования для установления аутоиммунного тиреоидита проводят пациентам с зобом, особенно когда железа неравномерно уплотнена. Во всех случаях галактореи, дисменореи, упорной анемии может быть выявлен гипотироз как следствие аутоиммунного тиреоидита.

Ценными для установления диагноза тиреоидита являются результаты УЗИ. Главными признаками тиреоидита являются:

1. Неоднородность структуры железы, в которой чередуются гипозоногенные (гидрофильные) и гиперэхогенные (фиброзные) участки. Они могут быть разных размеров, от мелких до больших. Фиброзные перетяжки иногда имитируют псевдоузлы в железе.
2. Уменьшение эхогенности железы от незначительного до выраженного.
3. Нечеткость контура железы и уплотнение ее капсулы (рис. 3.22, 3.23).

При доплерографических исследованиях отмечается усиление кровотока, деформация сосудистого рисунка (рис. 3.24).

Подтверждает тиреоидит увеличение титра антител к тироглобулину и тиропероксидазе. Содержание тиреоидных гормонов, как правило, в норме. Уменьшение тироксина, трийодтиронина и рост тиротропина наблюдаются при гипотирозе.



выраженное неравномерное снижение эхогенности



гипозоногенные линейные прослойки

более гипозоногенные области

Рис. 3.23. Эхограмма аутоиммунного тиреоидита, гипертрофическая форма

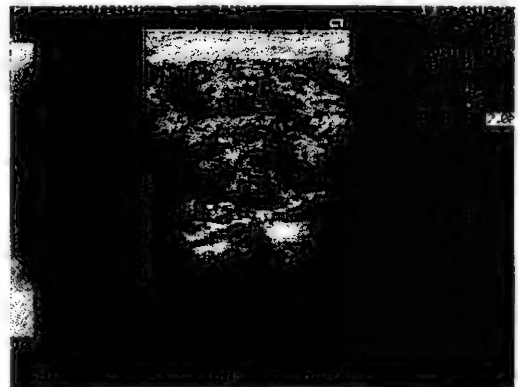


Рис. 3.24. Цветная эходоплерограмма здоровой щитовидной железы и при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита

Поскольку ни один из диагностических тестов не может свидетельствовать об аутоиммунном тиреоидите достоверно, предлагают использовать для диагностики следующие значимые показатели:

Критерии диагноза для взрослых:

1. «Большие» диагностические признаки: первичный гипотироз, высокие титры антител к ткани щитовидной железы (более чем в 2,5 раза от нормы), ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.
2. При отсутствии хотя бы одного из «больших» признаков диагноз вероятен.
3. При выявлении гипотироза назначают заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.
4. Пункционная биопсия для подтверждения АИТ не показана.
5. Исследование динамики антител не имеет диагностического и прогностического значения.

Диагностические критерии для детей:

1. Увеличение объема щитовидной железы более верхнего предела для данного возраста и норматива по площади на поверхность тела.
2. Повышение титра антител к тироглобулину и тиропероксидазе.
3. Характерные ультразвуковые признаки.

Диагноз носит вероятный характер при:

1. Увеличении щитовидной железы, изменениях эхоструктуры без повышения титра анти tiroидных антител.
2. Увеличении щитовидной железы, наличии антител без эхоструктурных нарушений.
3. Увеличении щитовидной железы без высоких титров антител и эхоструктурных нарушений.

В исключительных случаях возможно проведение тонкоигольной пункционной биопсии для уточнения диагноза.

Наличие у одного пациента хотя бы трех признаков свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите.

Проводя дифференциальную диагностику, следует знать, что аутоиммунный тиреоидит может быть составной частью эндокринных и неэндокринных заболеваний с аутоиммунным компонентом.

Примеры диагноза:

- Подострый тиреоидит
- Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, диффузный зоб I степени, гипотироз легкой степени в состоянии декомпенсации.

Лечение. В случаях гипотироза назначают L-тироксин. Начинают с дозы 12,5 мкг в сутки, удваивая ее каждые 2 недели до достижения стойкого эутиреоидного состояния с нормализацией содержания тиротропина в плазме крови. На достигнутой дозе пациенты находятся постоянно. У больных с аутоиммунным тиреоидитом L-тироксин выполняет роль заместительной и иммуномодулирующей терапии, уменьшается стимуляция щитовидной железы тиротропином, выход из нее тироглобулина, что

в конечном итоге выявляется снижением титров антигироидных антител. Назначая L-тироксин, всегда нужно быть готовым к индуцированию тиротоксикоза у больных. С одной стороны, это может быть обусловлено изменениями соотношения антигироидных антител, блокирующих работу железы и тироидстимулирующих антител с экспрессией последних, с другой – тиротоксикоз возникает вследствие автономизации узлов щитовидной железы. Тахикардия, потливость, исхудание, уменьшение тиротропина до 0,1 МЕ/л свидетельствует о тиротоксикозе и требует изменения лечебной тактики, отмены L-тироксина, назначения β -адреноблокаторов.

Детям с гипотирозом для поддержания уровня тиротропина назначают L-тироксин в дозе, необходимой для поддержания уровня тиротропина в пределах 0,5–2,0 МЕ/л. Детям с увеличением щитовидной железы на 30 % более верхнего предела нормы, нормальных показателях тироидных гормонов, показателях тиротропина более 2,0 МЕ/л, назначают L-тироксин в дозе, необходимой для достижения уровня тиротропина 0,5–2,0 МЕ/л. УЗИ-контроль 1 раз в 6 мес.

При диффузном зобе, отсутствии антигироидных антител, показателях тиротропина до 2,0 МЕ/л назначают калия йодид в дозе 200 мкг/сут на 6–12 мес. Физиологические дозы йодидов (до 200 мкг/сут) не оказывают отрицательного влияния на щитовидную железу, даже при гипотирозе, обусловленном аутоиммунным тироидитом. При уменьшении размеров зоба назначается соответствующая возрастная доза йодидов.

Хирургическое лечение аутоиммунного тироидита является исключением, а не правилом. Оно показано при:

- зобе значительных размеров;
- сдавливании органов шеи и средостения;
- загрудинно расположенном зобе больших размеров.

3.5.5. ИНВАЗИВНЫЙ ФИБРОЗНЫЙ ТИРОИДИТ (ЗОБ РИДЕЛЯ)

Этиология и патогенез окончательно не установлены. Часто протекает совместно с фиброзом других локализаций (ретроперитонеальным, медиастинальным, ретробульбарным), а также с фиброзом других органов (глаз, языка), встречается редко.

3.6. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Этиология и патогенез. Точные причины возникновения рака щитовидной железы не установлены. Определенную роль имеет йодная недостаточность. Отмечаются различия в морфологической структуре раков, зависящие от йодной обеспеченности. В регионах с высоким содержанием йода преобладает папиллярный рак, с низким – фолликулярный.

Возникновению рака щитовидной железы способствует радиационное воздействие, внешнее облучение или прием радиоактивного йода.

Многочисленные наблюдения показали, что облучение головы и шеи в дозе 200–700 рад у детей, которым проводилась рентгенотерапия для лечения хронических

тироидитов, аденоидных вегетаций, тимомегалии, угрей, экземы и других доброкачественных процессов, увеличивает частоту рака в течение 15–20 лет в 23 раза по сравнению с популяцией. Интенсивное использование рентгенотерапии началось с 1920 года. Наибольшее число детей, заболевших раком щитовидной железы, наблюдалось в период с 1949 до 1959 годов. Заболеваемость начала уменьшаться после 1968 года, когда использование рентгенотерапии было запрещено.

Канцерогенное влияние внешнего облучения реализуется с латентным периодом 10–20 лет. При этом доза облучения незначительна. В случаях облучения дозой в 1 рад в популяции возникает 5 дополнительных случаев рака щитовидной железы, к его спонтанному уровню, если 200–500 рад – рак возникает у 5 % облученных в течение 20 лет.

В развитии рака щитовидной железы значительное место занимают радиоактивные изотопы йода. Особенно рельефно это выразилось после аварии на Чернобыльской АЭС. Увеличение количества заболевших началось через 3–5 лет после аварии и в 1996 году увеличилось в 10,5 раза в сравнении с доаварийным периодом. В загрязненных регионах Украины, Белоруссии и России резко увеличилось количество детей, больных раком щитовидной железы. Влияние радиационного йода подтверждается тем, что рак в основном папиллярный (рис. 3.25).

В докладе, сделанном в ООН (Нью-Йорк, США) в апреле 2006 года директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко АМН Украины Н. Д. Тронько отметил: 20-летние наблюдения свидетельствуют, что одной из актуальных медицинских проблем, которые возникли в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции, является проблема тиреоидной патологии, особенно рака щитовидной железы. Количество случаев рака щитовидной железы у детей и подростков (0–18 лет на время аварии) в 6 северных регионах Украины с наивысшим загрязнением радионуклидами йода (Киевская, Черниговская, Житомирская, Ровенская, Черкасская области и г. Киев) в 4–4,5 раза превышало показатели других регионов Украины.

В механизмах канцерогенного влияния ионизирующей радиации на тироциты выделяют следующие фазы:

1. Острая. Стадия инициации, когда возникает лучевое повреждение щитовидной железы, послерадиационное восстановление и неопластическая трансформация тироцитов.
2. Латентная. Стадия пролиферации. Она начинается сразу после первой фазы и продолжается до выявления явных признаков неоплазии.
3. Фаза роста сформированной опухоли.

Злокачественно трансформированные клетки обладают повышенной чувствительностью к радиационному облучению. Под его влиянием они могут искротизироваться. Именно этим объясняется тот факт, что при влиянии дозы более 3–4 Гр риск отдаленных раков щитовидной железы меньше, чем при облучении дозой до 3 Гр.

Рак – это моноклональное заболевание, развитие опухоли всегда начинается с роста одной клетки. Факторы внешнего воздействия – радиационное облучение, нарушения нейроэндокринного гомеостаза, йодный дефицит – являются только

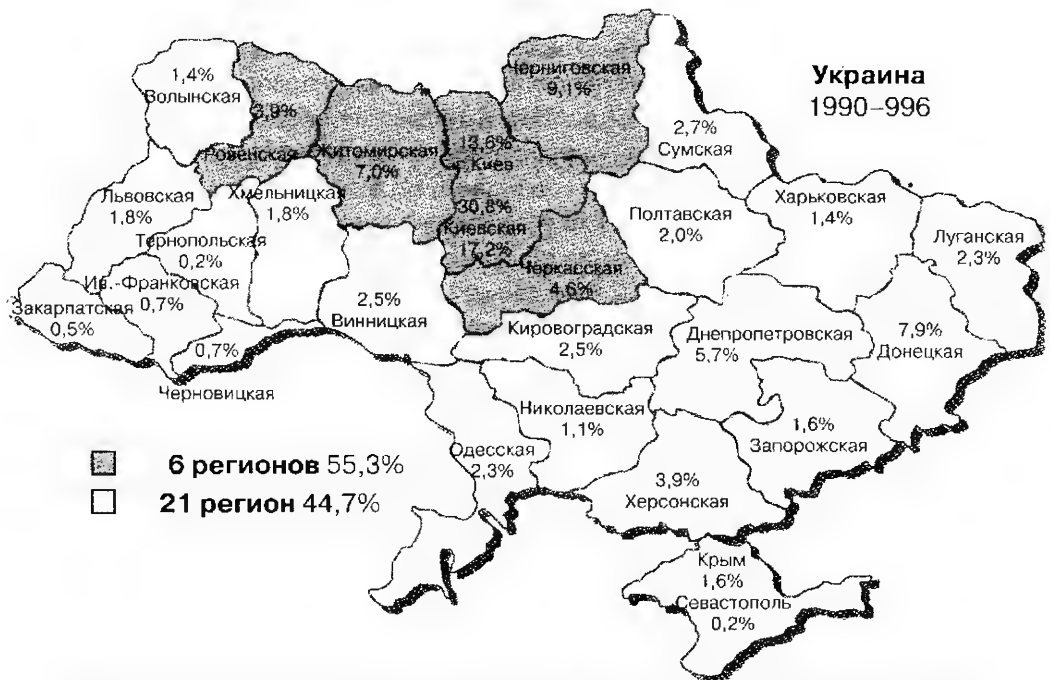


Рис. 3.25. Распространенность рака щитовидной железы у детей (0–18 лет) в Украине (П. Д. Тропко, Т. И. Богданова, 1997)

факторами, способствующими росту. Возникновение роста обуславливается повреждением генетического аппарата и мутациями. Ионизирующее излучение реализует свое действие в таких направлениях: 1) первичные повреждения ДНК; 2) уменьшение функциональной способности железы и возрастание стимулирующего влияния тиротропина. Известны три пути регуляции тироцита. Первый (аденилатциклазный) обусловлен присоединением тиротропина к рецептору, стимулированием пролиферации и дифференциации тироцита. Второй путь – влияние через белок GKR, который активирует фосфолипазу C, а она, в свою очередь, активирует гены, ответственные за пролиферацию. Третий путь реализуется через тирокиназы, которые являются ключевыми звеньями в переносе ростовых факторов, активирующих рост тироцитов. Они играют значимую роль в онкогенезе, поскольку значительное количество онкогенов является генами рецепторных тирокиназ.

Опухолевая трансформация тироцитов – это двустадийный процесс, который состоит из инициирования и промоции. Инициирование – это мутации, а промоция – стимулы, побуждающие клетку к делению. К промоторам относят эктодермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулин, инсулиноподобные факторы роста.

Антагонистами промоторов в тироцитах выступают: цитокины, интерферон, фактор некроза опухолей. Ответ клетки на стимулирование и торможение регулируется определенными генами. Среди них выделяют как онкогены, так и гены супрессии опухолей. Онкоген – часть генома, которая в обычных условиях пребывает в неактивном

состоянии. Их активирование возможно вследствие мутаций во время делеции или транслокации хромосом. После этого клетка приобретает способность к неконтролируемому росту. В геноме человека насчитывается до 70 проонкогенов, изменения в которых могут обусловить неконтролируемый рост. Наиболее существенными на сегодняшний день рассматриваются проонкогены *met*, *ras*, *p53*. Мутации генов рода *ras* редко встречаются в папиллярных карциномах. Они резко увеличиваются под влиянием йодной недостаточности или радиационных воздействий.

Проонкоген *met* относится к группе тирозиназ. Свое регуляторное влияние он осуществляет через молекулы-лиганды печеночного фактора роста. Активирование этого проонкогена наблюдается у 70 % папиллярных и у 25 % фолликулярных карцином.

Опухоли *ret* также принадлежат к группе тирозиназ. Экспрессию онкогена определяют у 85,8 % папиллярных карцином.

Онкоген *p53* – ядерный белок. Он является противоонкогеном, ингибирует рост и трансформацию клеток, обусловленную другими онкогенами. Вследствие мутаций этого гена устраняется его супрессивное действие и создается возможность трансформации нормальных клеток в опухолевые. Наиболее часто мутации гена *p53* наблюдаются в анапластических раках (до 86 % случаев).

Частота рака щитовидной железы зависит от пола. У женщин он встречается в 3–10 раз чаще, чем у мужчин. У женщин максимум раков наблюдается в возрасте до 40 лет, у мужчин частота рака увеличивается с возрастом. У детей соотношение раков между мальчиками и девочками приблизительно одинаковое.

Патоморфология. Опухоли щитовидной железы возникают из 4 типов клеток: фолликулярных А-клеток, фолликулярных В-клеток, парафолликулярных С-клеток, нетироидных “клеток-пришельцев”, в частности из лимфоцитов и их предшественников. Фолликулярные клетки являются источником роста фолликулярного и папиллярного раков, разной степени дифференциации. С-клетки в физиологических и патологических условиях продуцируют тирокальцитонин и дают начало медулярному раку.

Папиллярный и фолликулярный раки принадлежат к высокодифференцированным опухолям. Они растут медленно, мало метастазируют и редко являются непосредственной причиной смерти больных.

Из метастатических опухолей в щитовидную железу наиболее часто метастазируют гипернефромы и меланомы.

Классификация.

ТНМ-классификация дифференцированного рака щитовидной железы
(6 ред., действительна с 01.01.2003)

T – первичная опухоль

TX – о первичной опухоли не может быть сделано заключения

T0 – первичная опухоль не найдена

T1 – опухоль размером до 2 см, локализованная в железе

T2 – опухоль больше 2 см и до 4 см, ограниченная капсулой железы

T3 – опухоль размером более 4 см, локализованная только в щитовидной железе, или опухоль любого размера с минимальным экстрагироидальным распространением (распространение в *m. sternohyoideus* или в паратироидальные ткани)

T4a – опухоль распространяется за пределы капсулы щитовидной железы с инвазией одной или нескольких следующих анатомических структур: подкожная клетчатка, трахея, глотка, пищевод, возвратный нерв

T4b – опухоль инфильтрирует парапозвоночные фасции, сосуды средостения и окружает сонную артерию

* мультифокальные опухоли, независимо от своего гистологического анализа, должны быть обозначены буквой «m», причем T-стадию определяет опухоль наибольшего размера.

N – региональные лимфатические узлы (ЛУ)

NX – о поражении региональных ЛУ не может быть сделано заключения

N0 – метастазы в региональных ЛУ не найдены

N1 – метастазы в региональные лимфатические узлы

N1a – поражение ЛУ (претрахеальных, паратрахеальных, прегортанных)

N1b – поражение других шейных ЛУ уни- или билатерально, контралатерально с обеих сторон или только с противоположной стороны /или верхних ЛУ средостения

** pT, pN, pM – категории, указывающие на морфологическое подтверждение T, N, M

*** pN0 – селективная лимфаденэктомия и гистологическое обследование обычно от 6 ЛУ и больше. В случае, если обследованные ЛУ свободны от опухоли, но их количество не достигает 6, должна присваиваться pN0-стадия

M – отдаленные метастазы

MX – об отдаленных метастазах не может быть сделано заключения

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – имеются отдаленные метастазы

Таблица 3.14

Прогностическая клиническая классификация с учетом возраста пациентов (6 ред.)*

Стадия	Критерии	Стадия
Стадия I	все T, все N, M0	T1N0M0
Стадия II	все T, все N, M1	T2N0M0
Стадия III	-	T3N0M0 или T1,2,3 N1aM0
Стадия IV	-	T1,2,3 N1bM0
Стадия IVA	-	T1,2,3 N1bM0 или T4aN0,N1M0
Стадия IVB	-	T4b, любое N, M0
Стадия IVC	-	любое T, любое N, M1

* пригодна также для медуллярного рака ЩЖ



Рис. 3.26. Больной с папиллярной карциномой щитовидной железы, 31 год



Рис. 3.27. Макропрепарат щитовидной железы больного

Клиника. Рак щитовидной железы вследствие высокой дифференцированности клеток растет медленно, функции железы нарушаются редко. Поэтому у больных нет жалоб на состояние здоровья. Основным клиническим признаком является узел в щитовидной железе. Он-то и может привлечь внимание больного или окружающих.

Одиночный узел, который быстро увеличивается в размерах, может быть болезненным при пальпации, наиболее подозрителен на рак. Пальпаторно он плотнее прилежащих тканей, без четких границ, поверхность его неравномерная. Вследствие внутриорганичного диссеминирования, инфильтративного роста опухоли, в размерах увеличивается вся щитовидная железа. Во время пальпации такой зоб производит впечатление многоузловое. Опухоль метастазирует в лимфатические узлы. Пальпаторно узлы плотные, сращены между собой. Загрудинно расположенная опухоль может сдавливать органы средостения, симпатический нервный ствол. Это проявляется экзофтальмом, расширением зрачка, покраснением половины лица. Больных может беспокоить боль, отдающая в надплечье, шею, затылок.

Рак, расположенный в задних отделах железы, после прорастания ее капсулы может прорастать хрящи гортани, трахеи. У больных появляется дисфагия, охриплость голоса, затруднения речи и глотания (рис. 3.26, 3.27).

Рак щитовидной железы иногда проявляется ложновоспалительной формой. Опухоль захватывает всю железу. Проявляет себя болью на передней поверхности шеи, повышением температуры тела. Во время пальпации железа неравномерно уплотнена, болезненна. Это создает подобие подострого тиреоидита. Отличием является отсутствие изменений в картине крови, малая эффективность противовоспалительной терапии.

Рак и тиреостатикоз. Длительное время считалось, что они несовместимы между собой. Поскольку рак является высокодифференцированной тканью, он может протекать с повышением

функциональной активности железы. Часто первичным диагнозом является токсический зоб. Диагноз уточняется результатами тонкоигольной аспирационной биопсии, хирургического вмешательства или биопсии удаленного материала.

Лимфома – метастатический рак на фоне аутоиммунного тиреоидита. Ее отличают быстрый рост, метастазы в органы шеи, сдавливание органов шеи.

Диагноз. Рак щитовидной железы можно заподозрить при наличии следующих признаков: одиночный, быстро растущий узел в железе; охриплость голоса; загрудинный больших размеров зоб, выявленный при рентгенологическом обследовании органов грудной полости.

Пальпаторно узел бывает болезненным. Чаше он расположен не в толще железы, а как бы на ее поверхности. При диффузной форме рака увеличена вся железа, поверхность ее перовная, что создает дополнительные трудности в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. Подозрение на рак увеличивается при увеличении регионарных лимфатических узлов.

Все методы непосредственного исследования носят ориентировочный характер. Диагноз уточняется использованием инструментальных методов.

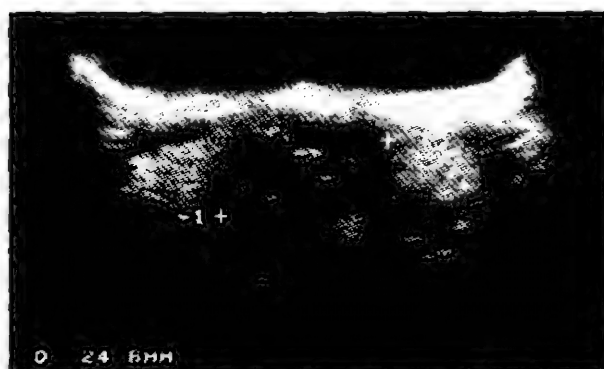
По данным УЗИ наиболее вероятными признаками рака являются: уменьшение эхогенности, значительный полиморфизм эхоструктуры, пестротность размежевания поврежденных и здоровых участков железы, увеличение лимфатических узлов. Доплерографическое исследование выявляет усиление кровотока в узлах, новообразованные сосуды с низкой опорностью их стенок (низкорезистивные сосуды). Сканирование с радиоактивным йодом, технеция пертехнетатом имеет ориентировочное, а не определяющее значение. Рентгенография, КТ, МРТ позволяют выявить загрудинные узлы, структуру опухоли, ее соотношение с близлежащими органами, проанализировать состояние регионарных лимфатических узлов.

Из лабораторных данных диагностически значимыми есть увеличение содержания тирокальцитонина, поскольку это патогномонично для медуллярного рака.

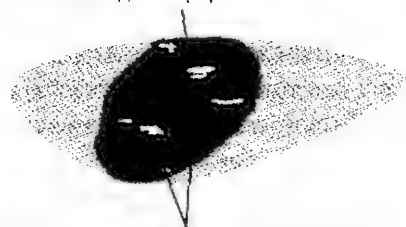
Решающим в диагностике является тонкоигольная биопсия, трепанобиопсия, когда при цитологических, гистологических, иммунологических исследованиях удастся наиболее точно диагностировать рак щитовидной железы (рис. 3.28, 3.29, 3.30).

Рак из В-клеток хорошо поддается идентификации при окраске по Май-Грюнвальду – Гимзе. Для цитогрaмм характерно наличие большого числа изолированных или комплексов опухолевых клеток – гипертрофированных атипичных тироцитов с четкими оболочками, базофильной цитоплазмой, гипертрофированными ядрами, часто с ядрышками. Ядра молодые, с нежной хроматиновой сетью, размещены в центре или эксцентрично. Участки ядер имеют цитоплазматические включения, напоминающие срез дерева. Для цитогрaмм папиллярных карцином характерно наличие папиллярных структур, а в ядрах, кроме цитоплазматических включений, – наличие складок и бороздок вдоль продольной оси ядра.

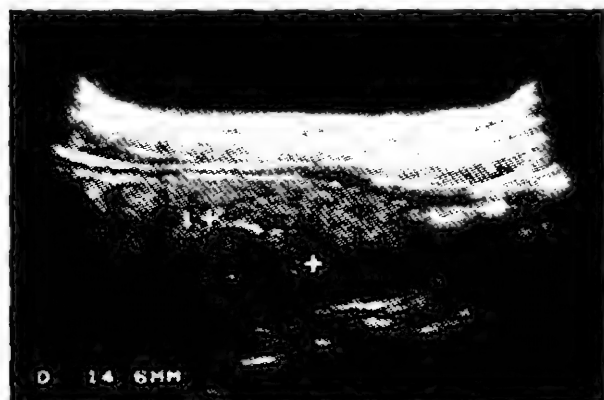
Для идентификации опухолей из В-клеток в нефиксированных мазках определяют маркерный фермент этих клеток – сукцинатдегидрогеназу.



гипоэхогенное образование
"каштановидной" формы



множественные гипоэхогенные структуры
без акустической тени



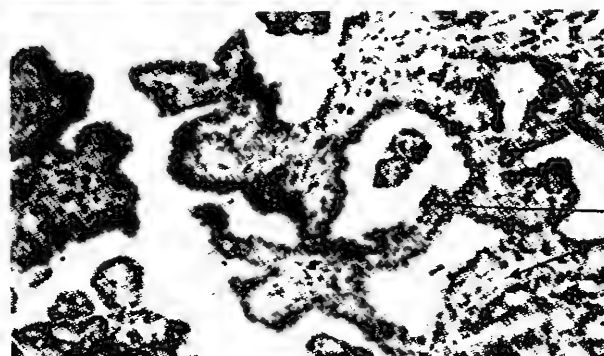
изоэхогенное образование



мелкие извитые
васкулярные структуры

гиперэхогенные
включения

нечеткая
граница



папиллярный тип
строения опухоли

Рис. 3.28. Эхограмма папиллярной карциномы щитовидной железы

Мазки из аспиратов медулярного рака имеют моно- или полиморфную популяцию клеток. Они округлые, полигональные или веретенообразные, размещаются одиночно. Клетки богаты цитоплазмой, в ней встречаются эозинофильные гранулы, ядра размещаются эксцентрично, гиперхромные. Определяется значительное количество патологических митозов, дву- или многоядерных клеток.

Диагноз медулярного рака подтверждается выявлением тирокальцитонина.

Используя моноклональные антитела к тироглобулину, можно определить метастазы фолликулярного, папиллярного рака в регионарные лимфатические узлы.

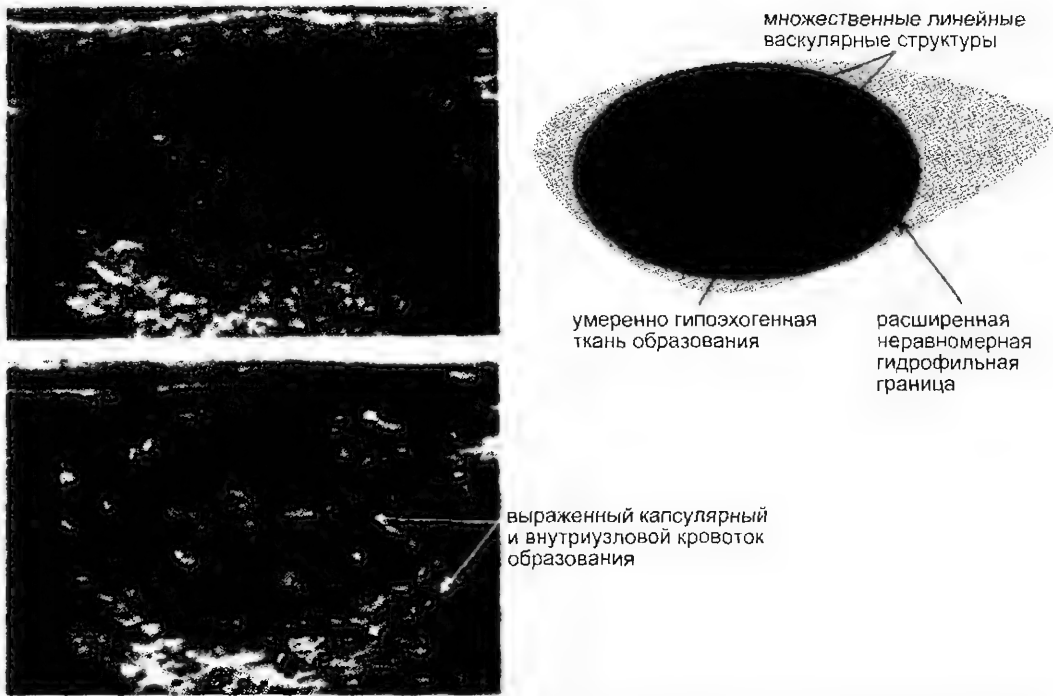


Рис. 3.29. Цветная эхоплерограмма щитовидной железы при фолликулярной неоплазии

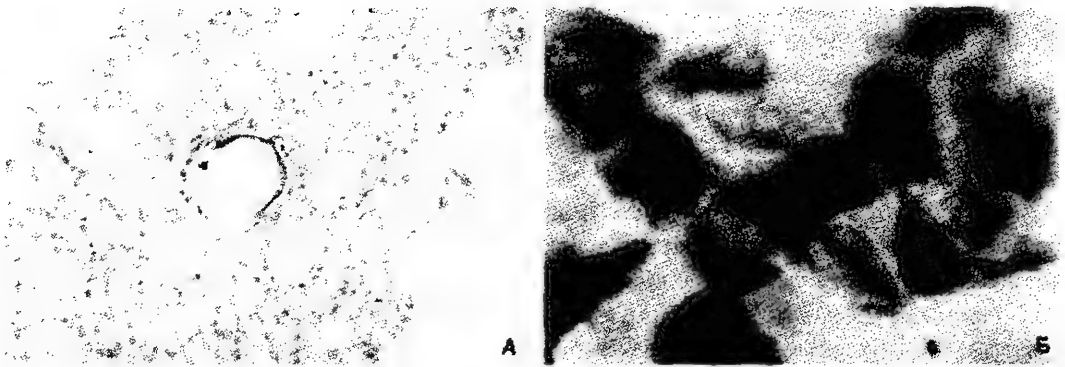


Рис. 3.30. Диагностика рака щитовидной железы. Определение птитокератина 17 с помощью моноклональных антител (А. В. Зелинская, Ю. М. Божок, 2006)

А – здоровая ткань щитовидной железы; Б – папиллярная карцинома щитовидной железы

Примеры диагноза:

- Папиллярный рак щитовидной железы, T1 N0 M0
- Фолликулярный рак щитовидной железы с метастазами в региональные лимфатические узлы шеи. T2 N1 M1

- Медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи. T2 N1 M1
- Анапластический рак щитовидной железы с метастазами в региональные лимфатические узлы шеи с обеих сторон и легкие. T2 N2 M1

Дифференциальный диагноз. При наличии узлов в щитовидной железе дифференциальный диагноз сводится к четкому размежеванию процесса: доброкачественный или злокачественный. Во всех случаях следует исключить злокачественную опухоль. При наличии четких признаков малигнизации зоб подлежит активному лечению. Только наличие узла или узлов в щитовидной железе не является показанием к хирургическому вмешательству. За узлами наблюдают, проводят УЗИ, обращая внимание на максимальный продольный размер узла. Увеличение узла в размерах является показанием для повторных пункций и уточнения цитологического характера узла.

Медуллярный рак может быть одним из проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Выделяют синдром МЭН 2 А, при котором наблюдается медуллярный рак, феохромоцитома, гиперплазия прищитовидных желез. Синдром описан в 1961 г. Сиплом и носит его имя. Синдром МЭН 2 В включает медуллярный рак, феохромоцитому, множественные невриномы слизистых оболочек. У 93–95 % больных с синдромом МЭН определяют точечные мутации протоонкогена *c-ret*. Он кодирует рецептор нейротрофического фактора, который регулирует дифференцировку и пролиферацию клеток-производных первого гребешка.

Мутации *c-ret* способствуют активированию рецептора тирокиназы и трансформации нейроэктодермальных клеток.

Дифференциальную диагностику проводят во время хирургических вмешательств на щитовидной железе, когда проводится экспресс-биопсия подозрительных на рак участков щитовидной железы. Благодаря трансоперационной биопсии определяется объем хирургического вмешательства на железе.

Лечение. Лечение рака щитовидной железы хирургическое. Целенаправленная хирургическая устремленность определения возможности рака в узловых образованиях щитовидной железы позволяет достаточно рано установить диагноз злокачественного новообразования.

Проводится полное удаление щитовидной железы. После операции назначают L-тироксин в суточной дозе до 300 мкг для депрессии секреции тироглобина и ингибирования возможных раковых клеток. После 4–6 недель лечения L-тироксин отменяют на 4 недели до увеличения уровня тироглобина в плазме крови более 25 МЕ/л. На 2–3 недели назначают диагностическую дозу радиоактивного йода и проводят сканирование всего тела. При наличии остатков щитовидной железы назначают лечебную дозу йода (50 мкКи), при отдаленных метастазах доза увеличивается до 80–150 мкКи. В дальнейшем каждые 6 мес. в течение 3 лет проводят диагностическое сканирование с ^{131}I , определение концентрации тиреоглобулина и титра антител к тиреоглобулину. При наличии очагов накопления препарата дают лечебную дозу ^{131}I . После 3 лет наблюдения, если есть остаток тироидной ткани, индивидуально решается вопрос дальнейшего лечения.

Искусственный гипотироз, вызванный отменой L-тироксина (4 недели до сканирования и 3–4 недели после него), тяжело переносится больными. Особенно при наличии сопутствующей патологии: ИБС, артериальной гипертензии, обструктивных

заболеваниях лёгких, неврозах, неврастениях. В настоящее время компанией Genzyme (США) разработан рекомбинантный человеческий альфатиротропин (тиреоген).

Тиреоген стимулирует выделение тироглобулина и накопление йода в тироидной ткани. Не отменяя тироксин, за 1-2 дня до исследования внутримышечно вводят 0,9 мг тиреогена. На третий день больному дают 4 мКи ^{131}I и определяют его накопление через 24 и 48 часов. Преимуществом данной схемы является то, что больной не вводится в искусственный гипотироз, доза вводимого ^{131}I меньше, в условиях эутироза он быстрее выводится из организма, чем уменьшается радиационное повреждение внутренних органов (лёгких, мочевого пузыря) и кроветворения. Дистантную лучевую терапию дифференцированных раков щитовидной железы не проводят, поскольку они радиорезистентные. Этот вид терапии используют для лечения анапластических раков и лимфом. Терапию только радиоактивным йодом используют в случаях неоперабельных гистологически подтвержденных раков.

После активного лечения больные пожизненно принимают L-тироксин в дозе 200-250 мкг, чтобы поддерживать содержание тиротропина в плазме крови, близкое к нижнему пределу нормы.

Прогноз для дифференцированных раков щитовидной железы благоприятный. Пациенты пребывают на заместительной терапии, без существенных ограничений физической и интеллектуальной трудоспособности. Молодые женщины могут беременеть и рожать. Необходимым условием является достаточная доза L-тироксина.

Профилактика рака щитовидной железы сводится к адекватному обеспечению йодом йододефицитных регионов. Особое внимание надо обращать на оправданность рентгенологических и радиоизотопных исследований головы и шеи.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Морфологические особенности строения щитовидной железы.
2. Составить схему механизма действия тироидных гормонов.
3. Предложить схему биосинтеза тироидных гормонов.
4. Оценить распространённость йододефицитных заболеваний в мире и в Украине.
5. Определить понятие “йододефицитное состояние”, “эндемический зоб”, “спорадический зоб”, “узловой зоб”, “нетоксический зоб”.
6. Механизмы развития йододефицитных заболеваний щитовидной железы.
7. Составить алгоритм диагностики узловых форм зоба.
8. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний щитовидной железы.
9. Определить критерии тяжести зобной эндемии.
10. Оценить значение ультразвукового исследования и эходоплерографии в диагностике заболеваний щитовидной железы.
11. Этиология и патогенез тиротоксикоза.
12. Основные клинические проявления токсического зоба. Особенности заболевания в молодом и пожилом возрасте.

13. Составить алгоритм диагностики тиротоксикоза.
 14. Оценить эффективность лечения токсического зоба: медикаментозного, хирургического и с использованием радиоактивного йода.
 15. Дать характеристику эндокринной офтальмопатии, её патогнез, клинику и лечение.
 16. Особенности клиники гипотироза и его атипичных форм.
 17. Составить алгоритм диагностики гипотироза.
 18. Оценить особенности лечения гипотироза у больных различных возрастных групп.
 19. Классификация тиронидитов.
 20. Особенности клинического течения острого и подострого тиронидитов.
 21. Составить алгоритм диагностики аутоиммунного тиронидита.
 22. Оценить показатели ультразвукового исследования и эхонеперографии у больных аутоиммунным тиронидитом.
 23. Международная классификация рака щитовидной железы по системе TNM.
 24. Составить алгоритм диагностики рака щитовидной железы.
 25. Предложить схему супрессивной терапии больным, прооперированным по поводу рака щитовидной железы.
 26. Оценить влияние аварии на Чернобыльской АЭС на возникновение рака щитовидной железы.
-

Заболевания паращитовидных желез

4

Проф. Боднар П. Н., доц. Михальчишин Г. П., Деревянко А. А.

4.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Паращитовидные железы – небольшие эпителиальные тельца, располагающиеся на задней поверхности щитовидной железы или в ее ткани. В 25 % случаев расположение может быть атипичным – за пищеводом, трахеей, за грудиной (рис. 4.1). Количество их может колебаться от 2 до 6, чаще – 4. Паращитовидные железы вырабатывают и секретируют в кровь паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ). Паратгормон – это полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Секретция ПТГ наиболее интенсивна в ночные часы, через 3–4 часа от начала ночного сна его содержание в крови в 2–3 раза превышает средний дневной уровень. Функция околощитовидных желез регулируется обратной связью – уровнем кальция в крови. В ответ на гипокальциемию образование ПТГ повышается, и наоборот, гиперкальциемия угнетает функцию паращитовидных желез. Биологические эффекты ПТГ направлены на поддержание постоянного уровня кальция и фосфора в плазме крови человека. Это обеспечивается тремя основными путями:

1. В почках ПТГ усиливает реабсорбцию кальция в дистальных сегментах канальцев и тормозит реабсорбцию фосфатных ионов в проксимальных.
2. В костях активизирует деятельность остеокластов, резорбцию костной ткани и выход кальция из нее в кровь.
3. В желудочно-кишечном тракте ПТГ усиливает всасывание кальция. Ежедневное потребление кальция с пищей составляет около 1 г. Всасывание кальция в кишечнике усиливается при увеличении поступления с пищей кислот, при диете с высоким содержанием белка, при беременности и снижается при употреблении щелочи, приеме глюкокортикоидов, избытке фосфатов и оксалатов.

На клеточном уровне ПТГ действует через аденилатциклазную систему, усиливая образование цАМФ. Наряду с ПТГ фосфорно-кальциевый метаболизм регулируется

также витамином D_3 (холекальциферол) и кальцитонином. ПТГ усиливает всасывание кальция и резорбтивные процессы в костях и, возможно, влияет на реабсорбцию кальция в почках. Витамин D_3 попадает в организм частично с пищей, а частично образуется в коже из витамина D_2 (эргокальциферола). Он гидроксилируется в печени, превращаясь в 25-гидроксивитамин D_3 (неактивная форма), из которого в почках образуется активная форма – 1,25-дигидроксивитамин D_3 (кальцитриол).

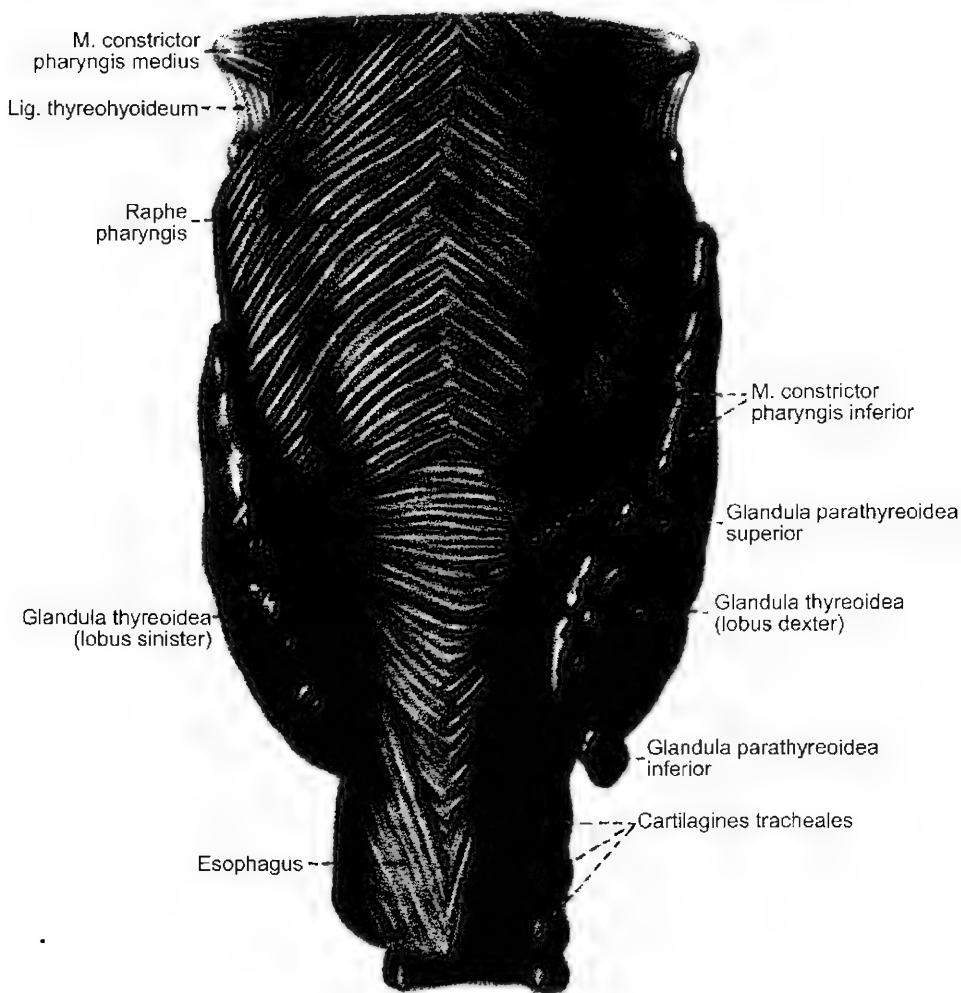


Рис. 4.1. Анатомия парашитовидных желез (по Р. Д. Синельникову)

Кальцитонин – это антагонист паратгормона, он тормозит резорбцию костей и снижает уровень кальция и фосфора в крови, усиливает экскрецию кальция и фосфора с мочой, тормозит всасывание кальция в кишечнике. Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы.

4.2. ГИПЕРПАРАТИРОЗ

Гиперпаратироз (болезнь Реклингхаузена, генерализированная фиброзно-кистозная остеодистрофия) – заболевание, обусловленное повышением функции паращитовидных желез, характеризующееся генерализованной остеодистрофией, иногда в сочетании с кальцинозом почек и поражением желудочно-кишечного тракта. Женщины болеют чаще, чем мужчины.

Этиология и патогенез. Чаще всего гиперпаратироз развивается вследствие аденомы или гиперплазии паращитовидных желез. Общеизвестным является деление гиперпаратироза на первичный, вторичный и третичный. Первичный гиперпаратироз развивается при аденоме, карциноме паращитовидных желез, а также вследствие синдрома множественных эндокринных неоплазий. Вторичный гиперпаратироз является следствием гипокальциемии при заболеваниях почек, печени, дефиците витамина D. Третичный гиперпаратироз развивается уже на фоне вторичного.

Клиника. Заболевание развивается медленно, может проявляться вначале только бессимптомной гиперкальциемией. Начальными симптомами гиперпаратироза могут быть общая и мышечная слабость, полиурия, полидипсия, плохой аппетит, потеря веса, непостоянные боли в костях и суставах. Развернутая клиническая картина достаточно типичная и состоит из комплекса симптомов. Поражение скелета и мышц проявляется интенсивными постоянными болями в костях, медленной, раскачивающейся “утиной” походкой, частыми переломами, деформацией костей, изменением конфигурации черепа, грудной клетки, искривлением позвоночника, уменьшением роста, слабостью и гипотрофией мышц. Для поражения почек характерны: полидипсия, полиурия, гипоизостенурия, щелочная реакция мочи, нефрокальциноз. Симптомами поражения желудка и кишечника являются анорексия, тошнота, рвота, запоры, потеря веса, боли в животе. Часто развиваются хронический панкреатит и язвенная болезнь. Для изменений сердечно-сосудистой системы характерны артериальная гипертензия, укорочение интервала ST на ЭКГ. Психические нарушения: раздражительность, плаксивость, сонливость днем, депрессия или возбуждение. В клинике выделяют костную, висцеропатическую и смешанную формы гиперпаратироза.

Диагноз. Наиболее характерными для гиперпаратироза являются гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия и гиперфосфатурия. Важное диагностическое значение имеет повышение активности щелочной фосфатазы и уровня ПТГ. Кроме того, иногда обнаруживается анемия, эозинофилия, нейтрофилия, в моче – изогипостенурия, альбуминурия, цилиндрурия. Выявление аденомы паращитовидных желез производится с помощью ультразвуковых исследований, рентгенографии (томографии) грудного пространства с контрастированием пищевода бариевой взвесью. Используются также селективная ангиография с контрастными веществами и красителями, МРТ-томография, сканирование паращитовидных желез. На рентгенограммах скелета определяется выраженный остеопороз, множественные кисты, снижается высота тел позвонков по типу “рыбьих”, в костях черепа выявляется просовидная зернистость с просветлениями, одновременно с этим наблюдается истончение кортикального слоя трубчатых костей и расширение костномозгового канала, субпериостальная резорбция дистальных



Рис. 4.2. Рентгенограммы трубчатых костей у больных с гиперпаратирозом

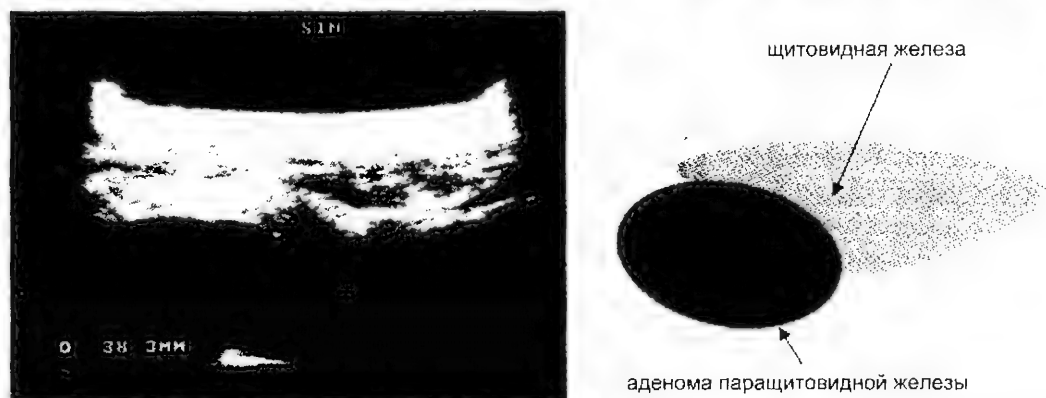


Рис. 4.3. Эхограмма аденомы паращитовидной железы (по Е. В. Эпштейну и С. И. Матящуку, 2004)

фаланг кистей, в результате которой они кажутся “обсосанными” или “изъеденными молью” (рис. 4.2, 4.3).

Диагностические пробы:

1) с инсулиновой гипогликемией; инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг (вводят внутривенно) вызывает в течение 15 мин повышение уровня ПТГ до 130 % по сравнению с базальным его содержанием;

2) с адреналином; в дозах 2,5–10 мкг/мин он повышает уровень ПТГ;

3) с секретинном; у здоровых резко повышается уровень ПТГ;

4) с экзогенным паратормоном; до и после внутривенного введения 40 ЕД ПТГ в суточном количестве мочи определяется уровень неорганического фосфора, увеличение которого после нагрузки более чем на 20 % говорит об отсутствии гиперпаратироза. Алгоритм диагностики гиперпаратироза представлен в схеме 4.1.

Схема 4.1.

Алгоритм диагностики гиперпаратироза



Примеры диагноза:

- Первичный гиперпаратироз (костная, почечная, висцеропатическая форма). Аденома (карцинома) паращитовидных желез.
- Вторичный гиперпаратироз (кишечная или почечная форма). Семейная гиперкальциемическая гиперкальциурия.

Дифференциальный диагноз. Первичный гиперпаратироз необходимо дифференцировать с миеломной болезнью, болезнью Педжета, остеопорозом другого происхождения, ретикулосаркомой кости (саркома Юинга), вторичным гиперпаратирозом, метастатической карциномой костей, а у детей чаще с рахитом, фиброзной дисплазией, несовершенным остеогенезом. Миеломная болезнь также характеризуется болями в костях, спонтанными переломами костей. Однако наличие миеломатозных узлов, свособразного нефроза с протсинурией без экстраренальных симптомов, присутствие анемии, парапротеинемии, дефектов различных размеров на рентгенограммах плоских костей, черепа (“пальцевые вдавливания”), ребер, тазовых костей позволяют исключить гиперпаратироз. Диагноз подтверждается стеральной пункцией, когда обнаруживается более 10–15 % миеломных клеток в пунктате.

Наличие деформации костей, артрозов, болей в костях, кист на рентгенограмме при болезни Педжета свойственны также гиперпаратирозу. Исключить это заболевание позволяет нормальное содержание кальция и фосфора в крови, утолщение коркового слоя трубчатых костей, сужения костномозгового канала, изменение структуры кости.

Остеопороз (постменопаузальный, сенильный, идиопатический) сопровождается поражением позвоночника, костей таза и черепа, ребер, проявляется болями в костях, переломами в типичных местах. Уточнить диагноз гиперпаратироза поможет наличие кист, деформация костей, биохимические сдвиги.

В отличие от гиперпаратироза саркома Юинга поражает костный мозг одной трубчатой кости – большеберцовой, малоберцовой, плечевой, локтевой, бедренной, вызывает вторичные изменения костей, дает метастазы в другие кроветворные органы (лимфатические узлы, селезенку, печень). Заболевание встречается до 20 лет, преимущественно у мужчин, проявляется тупой болью в пораженном участке, лихорадкой, лейкоцитозом; на рентгенограмме характеризуется деструктивными изменениями костей. Отсутствие характерного диффузного поражения костей, гиперкальциемии, гипофосфатемии позволяет исключить диагноз гиперпаратироза.

Исключить вторичный гиперпаратироз поможет наличие клиники основного заболевания (колита, гастроэнтероколита, хронического панкреатита, хронической почечной недостаточности) при нормо- или гипокальциемии.

Метастатическая скелетная карцинома наблюдается при первичном раке бронхов, почек, предстательной, щитовидной и молочных желез. Уточнить диагноз гиперпаратироза поможет отсутствие клиники первичного очага, а также наличие процессов разрушения и регенерации в костях на рентгенограмме.

Отличить первичный гиперпаратироз от рахита представляет определенные трудности. Начальные изменения при рахите проявляются уже в первые месяцы жизни ребенка. Помимо деформации костей, наблюдаются выраженные изменения нервной системы, внутренних органов, гипотония мышц. При этом определяется нормальное содержание кальция и фосфора. Гиперпаратироз у детей встречается крайне редко.

Фиброзная дисплазия проявляется замещением костной ткани эластической фиброзной; на рентгенограмме это определяется как киста, окруженная здоровой тканью. Костные изменения чаще наблюдаются ассиметрично. Заболевание развивается в молодом возрасте. Общее состояние больных удовлетворительно; переломы костей встречаются редко. Помимо указанных изменений, его отличает от гиперпаратироза нормокальциемия и нормофосфатемия.

Общими признаками гиперпаратироза и несовершенного остеогенеза являются остеопороз и частые переломы костей. Однако несовершенный остеогенез встречается чаще у мальчиков, проявляется больше к периоду полового созревания, характеризуется голубыми склерами и прогрессирующей тугоухостью.

Лечение. Основной метод лечения первичного гиперпаратироза – хирургический. Для быстрейшего восстановления костной структуры после операции рекомендуется обогащенная кальцием диета, препараты кальция, витамин D₃, анаболические стероиды, кальцитонин, лечебная физкультура, массаж.

4.3. ГИПОПАРАТИРОЗ

Гипопаратироз – заболевание, обусловленное недостаточностью продукции паратормона, проявляется тетанией и уменьшением содержания кальция крови.

Этиология и патогенез. Гипопаратироз может быть идиопатическим, послеоперационным и вызванным другими причинами:

1. Идиопатический:
 - а) врожденная гипоплазия или отсутствие паращитовидных желез;
 - б) аутоиммунного происхождения, иногда сопровождается гипокортицизмом, гипогонадизмом и кандидозом.
2. Послеоперационный, обусловленный удалением околощитовидных желез во время операций при заболеваниях щитовидной железы или их травматическим повреждением.
3. Другие этиологические факторы: лучевое, сосудистое, инфекционное повреждение ПЩЖ, гемохроматоз.

Выделяют также псевдогипопаратироз. Псевдогипопаратироз – наследственное заболевание (остео дистрофия Олбрайта), при котором почки и кости нечувствительны к действию ПТГ, что приводит к биохимической и клинической картине гипопаратироза. Реакция на экзогенный ПТГ отсутствует. Заболевание сопровождается нарушением физического и психического развития (низкий рост, короткая шея, брахидактилия). Наличие этих симптомов без нарушения кальциевого обмена – псевдогипопаратироз – может встречаться у родственников больных.

Установлено, что тканевая нечувствительность к ПТГ зависит от снижения активности особого белка, гуанинпуклеотидсвязывающего регуляторного белка (GN-белка), обеспечивающего взаимодействие между рецептором и мембранной аденилатциклазой и участвующего в реализации функций этого фермента. При этом нарушается синтез цАМФ. Псевдогипопаратироз разделяют на два типа.

При псевдогипопаратирозе I типа активность GN-белка снижена на 40–50 %.

При псевдогипопаратирозе II типа рецепторная чувствительность к ПТГ не нарушена. Активность GN-белка нормальна, ПТГ может стимулировать аденилатциклазу, но предполагается нарушение способности транспортных систем кальция и фосфора реагировать на нормально образующийся цАМФ.

Клиника. Основным клиническим проявлением гипопаратироза являются судороги, тетания или склонность к ним, обусловленные повышением возбудимости нервно-мышечного аппарата. По течению различают явную и скрытую формы гипопаратироза. Явная тетания проявляется болезненными судорогами мышц, которые имеют тонический характер, поражают симметричные группы сгибателей, чаще верхних и нижних конечностей. Во время приступа руки согнуты в суставах, кисть – в форме “руки акушера”, стопа находится в состоянии резкого подошвенного сгибания с согнутыми пальцами – “конская стопа”. Судороги лицевой мускулатуры вызывают “сardonическую” форму рта – “рыбий” рот, наступает спазм жевательной мускулатуры – тризм. Судороги в гладких мышцах внутренних органов могут симулировать “острый живот”, почечную колику, стенокардию. Сокращение межреберных мышц,

диафрагмы, ларингоспазм, бронхоспазм могут привести к асфиксии. Сознание во время приступа сохранено. Скрытая тетания выявляется с помощью специальных симптомов, характеризующих повышение механической и электрической возбудимости нервно-мышечного аппарата (Хвостека, Труссо, Шлезингера).

Симптом Хвостека – сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва впереди наружного слухового прохода:

- 1 степень – сокращение мышц угла рта;
- 2 степень – сокращение мышц угла рта, крыльев носа;
- 3 степень – сокращение всех мышц половины лица.

Симптом Труссо – судороги в области кисти через 2–3 мин. после перетягивания плеча жгутом или манжеткой аппарата для измерения АД.

Симптом Шлезингера – судороги в разгибательных мышцах бедра и стопы при быстром пассивном сгибании ноги в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.

Для гипопаратироза характерны симптомы, обусловленные трофическими нарушениями эктодермальных образований: дефект зубной эмали, кариес, раннее поседение волос, атрофия, ломкость ногтей, сухость кожи, появление экземы, дерматозов, кандидомикоз. При длительном течении болезни может развиваться катаракта, иногда наблюдается отек соска зрительного нерва. Изменения со стороны ЖКТ характеризуются спастическими болями в животе, пилороспазмом с неукротимой рвотой, поносами. Со стороны сердечно-сосудистой системы имеют место гипотония, тахикардия, нарушения сердечного ритма, спастические кардиалгии, удлинение интервалов QT и ST без изменения зубца T, резистентность к сердечным гликозидам.

Для клиники гипопаратироза у детей характерны ряд неврологических синдромов:

1. Гипертензионный синдром проявляется головными болями, тошнотой. Иногда при наличии кальцинатов мозга проявляются очаговые признаки объемных образований.
2. Эпилептоидный синдром протекает в виде больших судорожных приступов с преобладанием тонических судорог.
3. Синдром гипопаратироидной энцефалопатии характеризуется полиморфными нервно-психическими нарушениями, ослаблением памяти, внимания.
4. Неврозоподобный синдром характеризуется проявлениями невроза, истерии, чувства страха.

Для детей характерны изменения кожи и её придатков. Кожа обычно сухая, с признаками дерматита или эритродермии. Волосы редкие, с участками алопеции, ногти ломкие.

При псевдогипопаратирозе часто наблюдается отставание в физическом и половом развитии. У некоторых больных, наоборот, наблюдается опережение полового созревания.

У детей с гипопаратирозом выявляется гипоплазия зубов, задерживается формирование корней молочных и постоянных зубов, а кариес наблюдается почти у 100 %. Часто наблюдаются заболевания пародонта и слизистой полости рта.

Наиболее частым осложнением гипопаратироза у детей является гипокальциемическая катаракта. Иногда она бывает первым проявлением заболевания.

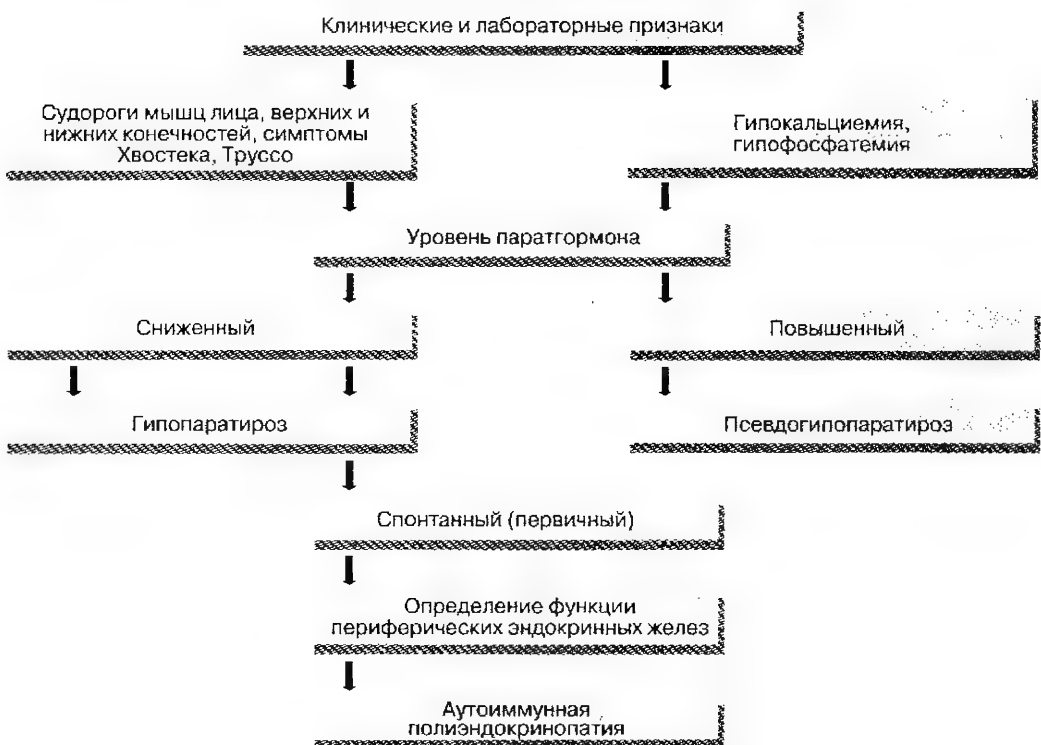
Помутнение хрусталика лёгкой степени может претерпевать обратное развитие при нормализации уровня кальция. У детей, болеющих гипопаратирозом, увеличивается минеральная плотность костей, и костная масса у них в целом выше, чем у здоровых людей.

Особенности клинического течения гипопаратироза. Чувство похолодания в конечностях, их парестезии, судорожные подергивания в мышцах расцениваются как легкое течение заболевания. Присоединения приступов тетании только конечностей характерно для средней тяжести течения болезни. Возникновение судорог лицевой мускулатуры, судороги дыхательных мышц и диафрагмы манифестируют тяжелое течение гипопаратироза. Тяжесть течения усиливается при внутричерепной кальцификации базальных ганглиев, над турецким седлом, мозжечка. Судороги приобретают эпилептиформный характер, развивается паркинсонизм.

Диагноз. Гипопаратироз основывается на выявлении гипокальциемии, гиперфосфатемии, уменьшении уровня паратгормона в крови, гипокальциурии и гипофосфатурии, уменьшении экскреции цАМФ с мочой, достигающей нормального значения после введения препаратов ПТГ. Рентгенография выявляет остеосклероз, периостоз длинных трубчатых костей, преждевременное обызвествление реберных хрящей, кальцификацию почек, мышц, базальных ганглиев. Алгоритм диагностики представлен на схеме 4.2.

Схема 4.2

Алгоритм диагностики гипопаратироза



Примеры диагноза:

- Спонтанный (идиопатический, аутоиммунного генеза) гипопаратироз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации (декомпенсации).
- Псевдогипопаратироз (на почве генетического дефекта).
- Послеоперационный гипопаратироз.
- Гипопаратироз в составе аутоиммунной полиэндокринопатии.

Дифференциальный диагноз. Необходимо проводить со всеми состояниями, сопровождающимися судорожным синдромом, а также катарактой и другими трофическими изменениями эктодермальных тканей. Развитие судорожной симптоматики возможно при состояниях гипокальциемии без поражения паращитовидных желез, а также при нормальном содержании кальция крови. Гипокальциемия может наблюдаться при гиповитаминозе D, обусловленная недостаточным всасыванием витамина D. При этом у детей наблюдается симптоматика рахита и спазмофилии. Приступы тетании у детей часто проявляются ларингоспазмом, шумным дыханием. Уменьшение всасывания наблюдается при энтеритах, панкреатитах. Развитие признаков тетании возможно при хронической почечной недостаточности, когда тоже определяется гипокальциемия. Симптомы тетании, обусловленные гипокальциемией, могут развиваться и при болезни Олбрайта (псевдогипопаратироз), для которой характерна низкоростость, задержка умственного развития, круглое лицо, брадикардия, подкожные обызвествления. При этом заболевании содержание паратгормона нормальное, но снижена чувствительность к нему периферических тканей. Избыточный расход кальция у беременных и кормящих женщин также нередко приводит к тетании. При всех этих состояниях наряду с гипокальциемией наблюдается и гипофосфатемия. Тетания при алкалозе развивается в результате длительной рвоты, потери соляной кислоты, приема больших доз бикарбоната натрия и сдвига кислотно-щелочного равновесия в сторону алкалоза. Чаще всего подобное состояние развивается при язвенной болезни, стенозе привратника. Близка по патогенезу гипервентиляционная тетания, обусловленная потерей большого количества углекислоты и развитием алкалоза. Чаще она развивается при истерии; нередко вызывается сильными отрицательными эмоциями. Появление судорог возможно при недостатке в организме магния, так как это вызывает резистентность тканей к паратгормону. Это состояние наблюдается при выраженном нарушении питания, хроническом алкоголизме, после длительного парентерального питания; иногда в результате удаления аденомы околощитовидных желез.

Дифференциальный диагноз гипопаратироза необходимо также проводить с эпилепсией, гипогликемиями, столбняком, отравлением стрихнином. Судороги при эпилепсии сопровождаются потерей сознания, прикусыванием языка, быстрым развитием. Гипогликемии имеют характерный анамнез и клинику – появление чувства голода, слабости, потливости, развивается у больных сахарным диабетом после введения инсулина. Столбняк развивается после загрязнения раны землей. Судороги начинаются с мимической мускулатуры, затем включаются разгибательные мышцы. При бешенстве общие судороги развиваются после укуса бешеных животных. Отравление стрихнином проявляется судорогами жевательных мышц, тризмом; при этом симптомы

Хвостека, Труссо отсутствуют. Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком при всех перечисленных состояниях является нормокальциемия.

Лечение. Для лечения гипопаратироза используют соли кальция, приведенные в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Содержание кальция в солях

Препарат	Содержание кальция, мг в 1 г соли
Кальция карбонат	400
Кальция фосфат трёхосновный	400
Кальция фосфат двухосновный	290
Кальция хлорид	270
Кальция цитрат	211
Кальция глицерофосфат	191
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90

Острый приступ тетании купируют внутривенным введением 20–60 мл 10 % раствора глюконата или хлорида кальция. Глюконат кальция не вызывает раздражения сосудистой стенки и некроза при случайном его введении в околососудистые ткани, но содержит на 50 % меньше ионов Ca^{2+} на единицу объема 10 % раствора, поэтому его доза должна быть удвояна по сравнению с дозой хлорида кальция. Заместительная терапия паратормоном проводится редко, так как при длительном его применении образуются антитела. Основное место в лечении принадлежит препаратам кальция и витамину D.

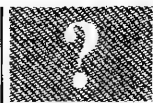
При назначении препаратов кальция необходимо учитывать среднюю суточную потребность элементарного кальция в 1–2 г. Одна таблетка глюконата кальция содержит 90 мг элементарного кальция, лактата кальция – 50 мг. Назначаются эти препараты 3–4 раза в сутки перорально.

Кроме препаратов кальция, для лечения гипопаратироза используются метаболиты витамина D. Среди них особенно активным является Кальцитриол, $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ (рокалтрол), Альфакальцидол (Альфа D_3 -Тева) – синтетический аналог холекальциферола – и дигидротахистерол (тахистин, АТ-10). Широко используются комбинированные препараты кальция и витамина D: Кальций- D_3 Никомед, Кальцемин и др.

Доза витамина D_3 при лечении гипопаратироза находится между 50 000 и 100 000 ЕД (1000–2000 ЕД/кг), что более чем в 100 раз превышает физиологическую потребность. Лечение начинают с дозы 250 000 – 400 000 ЕД. Считается, что рокалтрол более показан для лечения идиопатического гипопаратироза.

Для лечения псевдогипопаратироза используют активные метаболиты витамина D₃ (кальцитриол, альфакальцидол). Обычно лечение начинают с дозы 1,0 мг/сутки. Лечение необходимо проводить под контролем уровня кальцисмии каждые 3–6 месяцев, а для профилактики псфрокальциноза необходимо 1 раз в году оценивать функцию почек. В лечении гипопаратироза используются хирургические методы в виде подсадки консервированных косточек для образования депо кальция или ауто-трансплантация паращитовидных желёз.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Этиология и патогенез гипо- и гиперпаратироза.
2. Предложить алгоритм диагностики гипопаратироза.
3. Объяснить причины висцеропатических форм гиперпаратироза.
4. Оценить методы диагностики гиперпаратироза.
5. Составить схему дифференциальной диагностики гиперпаратироза.
6. Предложить алгоритм лечения заболеваний паращитовидных желёз.
7. Составить схему реабилитации больных после аденомэктомии паращитовидных желёз.

Сахарный диабет

Проф. Боднар П. Н., доц. Михальчишин Г. П.,
доц. Приступок А. М., доц. Комиссаренко Ю. И.

5.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Поджелудочная железа – непарный орган альвеолярного строения, выполняющий внешнесекреторную (экзокринную) и внутрисекреторную (эндокринную) функции. Железа расположена горизонтально позади желудка на уровне 11–12-го грудных и 1–2-го поясничных позвонков, спереди покрыта брюшиной. На переднюю брюшную стенку железа просцируется на 5–10 см выше пупка. Она состоит из трех последовательных (справа налево) отделов: головки, тела и хвоста. Между головкой и телом находится суженный участок – шейка железы. Головка поджелудочной железы охвачена двенадцатиперстной кишкой, хвост доходит до селезенки. Длина железы составляет 16–22 см, ширина от 3 до 9 см, толщина органа – 2–3 см, масса 70–100 г. Экзокринная часть железы состоит из ацинусов и протоков. В них образуется и выделяется панкреатический сок, содержащий бикарбонаты и пищеварительные ферменты: липазу, амилазу, протеазу. Сок поступает в двенадцатиперстную кишку, где участвует в переваривании пищи. Эндокринную функцию выполняют панкреатические островки, описанные в 1869 г Паулем Лангергансом (островки Лангерганса). Островки диффузно распределены в паренхиме экзокринной части железы, составляя 1–2 % ее массы; больше всего островков в хвосте железы. Насчитывают от 240 000 до 2 000 000 островков. Диаметр – 50–150 мкм у детей, а у взрослых 250 мкм. Общая масса островков 1400–1600 мг. Каждый островок содержит до 1000 эндокринных клеток (эндокриноцитов), а также 3–10 оседлых макрофагов. Обычно выделяют 4 типа эндокриноцитов: А (α), В (β), D (δ), PP (F).

Поджелудочная железа развивается в течение первых 5 недель эмбрионального периода и формируется из выпячивания энтодермы первичной кишки. Эндокриноциты

образуются из клеток выводных протоков на 8–9 неделе внутриутробного развития и уже с 10-й недели продуцируют инсулин.

β -клетки составляют 60–80 % всех эндокриноцитов. Они расположены ближе к центру островка и продуцируют гормон инсулин. Количество клеток непостоянно. Оно постепенно уменьшается с возрастом человека. Новые β -клетки образуются из клеток экзокринной части железы и отмирают вследствие апоптоза. Гибель клеток ускоряется при сахарном диабете;

α -клетки составляют 15–20 % от всех эндокринных клеток островка, равномерно расположены по всей его площади и продуцируют гормон глюкагон;

δ -клетки составляют 5–10 % от всех эндокринных клеток островка и продуцируют соматостатин;

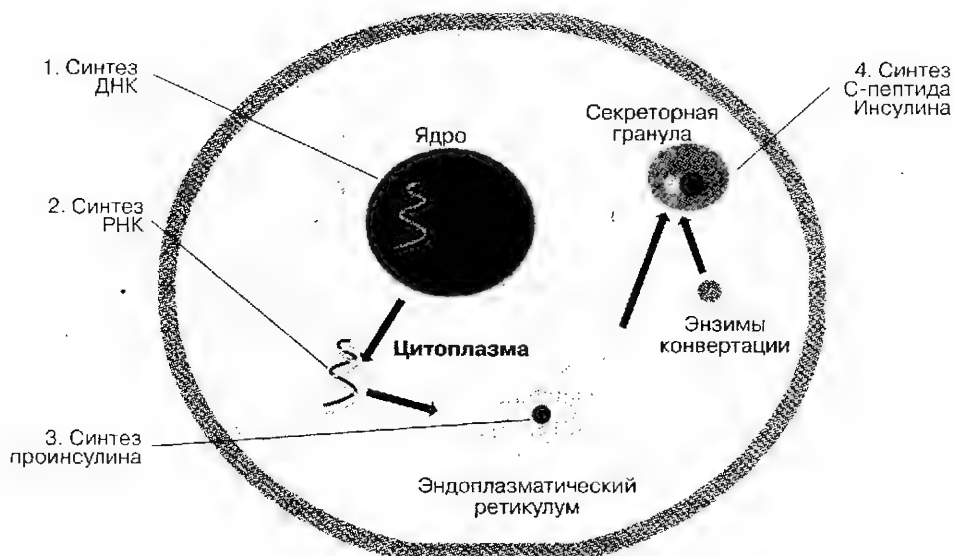
PP-клетки расположены по периферии островка, частично в паренхиме экзокринной части железы, и продуцируют панкреатический полипептид – антагонист холецистокинина.

В островках поджелудочной железы выявляются также клетки, выделяющие гастрин, вазоинтестинальный полипептид, тиролиберин, соматолиберин.

Инсулин – сложный полипептид, состоящий из 2 цепей: А и В. А-цепь содержит 21 аминокислоту, В – 30 аминокислот. Цепи соединяются в молекулу с помощью двух дисульфидных мостиков. Инсулин – филогенетически древний гормон. У простейших, например, у амёбы, есть инсулиноподобные молекулы. Гормон инсулин появляется у рептилий. Он имеет видовые различия. Наиболее близкими к инсулину

Схема 5.1.

Схема синтеза инсулина



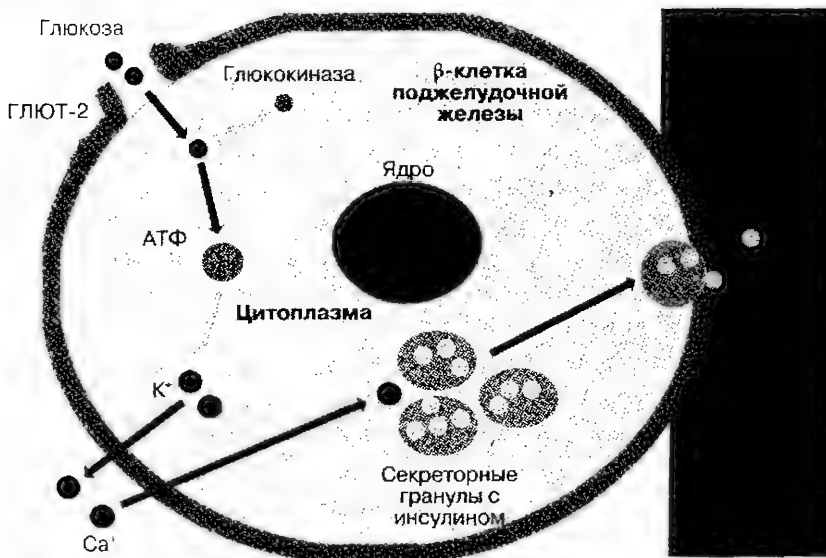
человека является инсулин кролика и свиней. Они отличаются друг от друга только одной концевой аминокислотой В-цепи. У свиньи в этом положении — аминокислота аланин, у кролика — серин, у человека — треонин.

Синтез инсулина происходит в β -клетках. В ядре клетки находится ген, кодирующий образование протроинсулина. Синтез протроинсулина происходит на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума. После синтеза протроинсулин попадает во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума и расщепляется протеазами до проинсулина, в котором цепи А и В соединены между собой С-пептидом (от англ. — *connecting*). Образование проинсулина стимулируется глюкозой и тормозится неэстерифицированными жирными кислотами (схема 5.1).

Проинсулин иммунологически одинаков с инсулином, его биологическая активность составляет только 5 % от активности инсулина. В незначительном количестве проинсулин находится в плазме крови человека. В секреторных гранулах комплекса Гольджи под влиянием эндопептидаз происходит превращение проинсулина в инсулин и С-пептид; образуются одна молекула инсулина и одна молекула С-пептида. В грануле инсулин вместе с ионами цинка кристаллизуется, С-пептид остается в растворенном состоянии. Количество инсулина в гранулах постоянно. Этот процесс поддерживается синтезом из проинсулина и разрушением инсулина лизосомальными ферментами. При потребности в инсулине синтез его нарастает, а разрушение тормозится. В норме у взрослого человека поджелудочная железа выделяет 40–50 ЕД инсулина в сутки. Секретция инсулина из β -клеток осуществляется путем

Схема 5.2

Схема высвобождения инсулина из β -клеток под влиянием глюкозы



пиноцитоза. Секреторная гранула с помощью микротрубочек под влиянием ионов кальция перемещается к мембране. В месте контакта с гранулой плазматическая мембрана растворяется, инсулин изливается в прилежащий капилляр. По воротной вене инсулин попадает в печень, где около 50 % его инактивируется. Оставшийся поступает в общий кровоток в свободном виде и связанный с белками. Свободный инсулин взаимодействует со всеми инсулиночувствительными тканями. На жировую ткань может влиять и связанный инсулин, поскольку в ней есть протеазы, освобождающие его от белка. Период полувыведения инсулина в периферической крови – 3–5 мин. Кроме печени, до 40 % инсулина разрушается в почках, а также в мышцах и плаценте.

Основным стимулятором выделения инсулина является глюкоза. Она связывается с глюкозным рецептором β -клетки, активирует его, в клетке образуется циклический АМФ, который стимулирует секрецию и биосинтез инсулина. Глюкоза стимулирует секрецию инсулина и внутриклеточно. Глюкозофосфат и его метаболиты увеличивают скорость секреции инсулина. Максимальная стимуляция осуществляется при концентрации внутриклеточной глюкозы до 5–17 ммоль/л, оптимальная концентрация – 8,0 ммоль/л. Секреция инсулина осуществляется в две фазы. Первая фаза – быстрая. Она длится 3–5 минут после глюкозного стимула и осуществляется инсулином, накопленным в секреторных гранулах. Вторая фаза – медленная. Она начинается через 5–10 мин после первой и продолжается до одного часа. В ней участвует вновь синтезированный инсулин (см. схему 5.2).

Секрецию инсулина усиливают также аминокислоты: аргинин, лизин, лейцин; гормоны: глюкагон, вазоинтестинальный полипептид, холецистокинин; парасимпатическая нервная система. Секреция инсулина увеличена при углеводном питании, беременности, ожирении.

Угнетают секрецию инсулина адреналин, норадреналин, соматостатин, симпатическая нервная система, высокое содержание жиров в рационе, длительное голодание.

Инсулин взаимодействует с клетками инсулинзависимых тканей (печень, мышцы, жировая ткань) через инсулиновый рецептор. Рецептор – это тетрамерный белок, состоящий из двух альфа- и двух бета-субъединиц. Инсулин связывается с рецептором, активирует его и вместе с ним погружается внутрь клетки. Внутриклеточные протеазы освобождают инсулин, он остается в клетке, а рецептор вновь возвращается на клеточную мембрану. Каждый рецептор осуществляет такие движения несколько раз, затем разрушается. Количество рецепторов на поверхности клеток разное: так, на гепатоцитах и адипоцитах их может быть до 300 000, а в эритроцитах, моноцитах – до 30 000. Количество рецепторов увеличивается при уменьшении концентрации инсулина в плазме крови и уменьшается при его нарастании.

Основное биологическое действие инсулина – усиление проникновения глюкозы внутрь клеток. Это достигается с помощью переносчиков глюкозы (ГЛЮТ), которые транспортируют глюкозу как за градиентом концентрации, так и активно, вместе с ионами натрия, против градиента концентрации глюкозы (табл. 5.1, 5.2).

Таблица 5.1

Влияние инсулина на органы и ткани человека

Жировая ткань поступление глюкозы в адипоциты	
Увеличивает	Уменьшает
синтез жирных кислот, глицерофосфатов, накопление триглицеридов, активность липопротеинлипазы, поглощение ионов калия	активность инсулинчувствительной липазы
Мышечная ткань	
поступление глюкозы, аминокислот, кетоновых тел, ионов калия, синтез гликогена, белков, активность гликогенсинтетазы	распад белков, освобождение аминокислот для глюконеогенеза, активность фосфорилазы
Печень	
синтез гликогена, белков, жиров	образование кетоновых тел, глюконеогенез, выход глюкозы из органа
Общие эффекты	
Ускорение роста клеток	

Инсулин – это анаболический гормон. Под его влиянием поступающие в организм питательные вещества метаболизируются, а также откладываются в виде запасных энергетических продуктов: жира и гликогена. Инсулин увеличивает утилизацию глюкозы мышцами и жировой тканью, ускоряет синтез гликогена печенью и мышцами, уменьшает гликогенолиз и глюконеогенез. В жировой ткани инсулин усиливает синтез жирных кислот, повышает липогенез, тормозит липолиз и образование кетоновых тел. Инсулин усиливает белковый обмен, увеличивает поглощение аминокислот, синтез белков и уменьшает их распад. Инсулин усиливает также обмен нуклеотидов – увеличивается поглощение и синтез нуклеиновых кислот, РНК и ДНК.

Инсулин принимает участие в процессах роста и дифференцировки всех тканей организма. Поддерживается их энергетический статус, обеспечивается дифференциация, активация иммунокомпетентных лимфоцитов, благодаря синтезу белков и нуклеотидов осуществляются процессы транскрипции и трансляции генетической информации.

Временные эффекты инсулина: быстрые (секунды) – увеличение транспорта глюкозы, аминокислот, ионов калия в инсулинчувствительные ткани;

промежуточные (минуты): стимулирование синтеза белков, активирование гликогенсинтазы и ферментов гликолиза, ингибирование распада белков, активности фосфорилаз, глюконеогенеза;

длительные (часы): увеличение количества мРНК, активности ферментов синтеза жиров.

Таблица 5.2

Классификация глюкозных транспортеров (ГЛЮТ)

Транспортер	Место действия	Специфика функционирования
ГЛЮТ-1	Эритроциты Эндотелиоциты Адиipoциты Гематоэнцефалический и гематорестинальный барьеры	Как независимый транспортер глюкозы в условиях низкой концентрации ее во внеклеточном пространстве
ГЛЮТ-2	β -клетки панкреатических островков. Гепатоциты. Почки. Базальная мембрана клеток эпителия тонкой кишки	Локализованы на клеточной мембране. Нечувствительны к инсулину, обеспечивают регуляцию β -клеток в зависимости от гликемии. Относительно высокочувствительны к фруктозе
ГЛЮТ-3	Нейроны Тонкая кишка Плацента	Активируется в мозге во время гипогликемии
ГЛЮТ-4	Мышцы скелета Миокард Адиipoциты	Инсулинозависимый. Находится преимущественно внутриклеточно. Инсулин и работа мышц индуцируют транслокацию к клеточной оболочке.
ГЛЮТ-5	Мышцы скелета Сердце Почки Адиipoциты Апикальная мембрана эпителия тонкой кишки	Транспортер фруктозы. Очень мало чувствителен к глюкозе.

С-пептид также проявляет биологическую активность. Он усиливает кровоток и усвоение глюкозы в мышцах, почках, уменьшает адгезию форменных элементов крови к эндотелиоцитам. С-пептид повышает кровоток в микрососудах нервных волокон и способствует улучшению нервной проводимости. Регуляцию углеводного обмена осуществляет также другой гормон панкреатических островков – глюкагон. Это полипептид из 29 аминокислотных остатков. Он синтезируется α -клетками, выделяется в интерстициальную жидкость межклеточных пространств и с током крови попадает в печень. В ней усиливается образование глюкозы и выход ее в кровь. Глюкагон стимулирует распад гликогена и уменьшает его синтез, активизирует глюконеогенез и образование глюкозы из аминокислот. Благодаря этому глюкагон защищает от гипогликемии, а также восстанавливает нормальный уровень глюкозы при возникшей гипогликемии. Обеспечивается постоянство глюкозы для функционирования центральной нервной системы, которая использует для энергетического обмена 4 г глюкозы в час. Глюкагон снижает уровень холестерина и триглицеридов в крови, стимулирует выделение инсулина. Вместе с инсулином он способствует регенерации печени. Глюкагон усиливает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, выведение натрия из организма. Разрушается глюкагон в печени и почках (табл. 5.3).

Таким образом, уровень глюкозы в крови поддерживается секрецией инсулина и глюкагона. При ограниченном приеме углеводов или голодании увеличивается содержание

Таблица 5.3

Факторы, влияющие на секрецию глюкагона

Стимулируют выделение	Тормозят выделение
Аминокислоты: аланин, серин, глицин, цистеин, треонин	Глюкоза
Гастрин	Свободные жирные кислоты
Кортизол	Кетоновые тела
Ацетилхолин	Инсулин
Физические нагрузки	Соматостатин
Стрессовые ситуации	Гамма-аминомасляная кислота
Инфекционные заболевания	Дифенин
Теофиллин	
Сульфаниламиды	

глюкагона в крови и уменьшается содержание инсулина. Усиливается глюкогенез, липолиз, образование кетонных тел. Нормальное функционирование α - и β -клеток панкреатических островков обеспечивает постоянство гликемии даже при длительном голодании.

5.2. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет в настоящее время рассматривается как гетерогенный синдром хронической гипергликемии. Экспертами ВОЗ (1999) принята следующая классификация сахарного диабета.

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)

- Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)
 - Аутоиммунный.
 - Идиопатический.
- Сахарный диабет типа 2 (от преимущественной резистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта с или без инсулиновой резистентности)
- Другие специфические типы диабета:
 - Генетические дефекты β -клеточной функции.
 - Генетические дефекты в действии инсулина.
 - Болезни экзокринной части поджелудочной железы.
 - Эндокринопатии.
 - Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами.
 - Инфекции.
 - Необычные формы иммуноопосредованного диабета.
 - Генетические синдромы, сочетающиеся с диабетом.
- Сахарный диабет беременных (гестационный диабет).

Сахарный диабет типа 1 – это гипергликемия вследствие разрушения β -клеток островков поджелудочной железы с развитием инсулиновой недостаточности, кето-ацидоза и диабетической комы.

Аутоиммунный сахарный диабет типа 1 характеризуется наличием аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, инсулину, цитоплазматическим антител.

Идиопатический сахарный диабет типа 1 – это диабет с разрушением β -клеток, инсулиновой недостаточностью без повышения титра аутоантител.

Сахарный диабет типа 2 – это хроническая гипергликемия с прогрессирующим снижением секреции инсулина и резистентностью к инсулину.

Другие специфические типы диабета:

А. Генетические дефекты β -клеточной функции

Тип диабета вследствие точечных мутаций генов-регуляторов функций β -клеток островков поджелудочной железы. К ним относятся мутации генов ядерного фактора транскрипции, глюкокиназы, инсулинового промоторного фактора. При этих мутациях секреция инсулина возможна при высоких концентрациях глюкозы в плазме крови. Клинически заболевание протекает как сахарный диабет типа 2 у людей молодого возраста и даже детей (*MODY – maturity onset type diabetes of young*).

Другой тип мутаций – это мутация митохондриальной ДНК. В клиническом течении этого диабета характерны миопатия, энцефалопатия, инсультподобные эпизоды, лактат-ацидоз, иногда снижение или потеря слуха.

Б. Генетические дефекты в действии инсулина

Этот тип диабета возникает вследствие мутаций генов, кодирующих последовательность аминокислот в молекуле инсулина, превращение проинсулина в инсулин, образование рецепторов к инсулину. Аномальные инсулины не могут взаимодействовать с рецепторами, проинсулин имеет только 5–10 % инсулиновой активности, при мутациях рецептора нарушается периферическое действие нормального инсулина. Диабет протекает как тип 2, может проявляться в детском возрасте.

В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы

К диабету приводят хронические панкреатиты, фиброз, опухоли поджелудочной железы, гемохроматоз, панкреонекроз, панкреоэктомиа. При этих заболеваниях нарушается экзокринная функция железы и развивается недостаточность β -инсулярного аппарата.

Г. Эндокринопатии

Диабет развивается вследствие избытка гормонов контринсулинового типа действия, истощения компенсаторных возможностей β -клеток островков поджелудочной железы. К этим заболеваниям относятся: акромегалия, болезнь и синдром Иценко – Кушинга, альдостерома, тиротоксикоз, феохромоцитома, глюкагонома.

Д. Сахарный диабет, индуцируемый лекарствами и химическими веществами

К ним относятся гормональные препараты: глюкокортикоиды, тироксин, три-йодтиронин, глюкагон, кальцитонин, соматотропин, оральные контрацептивы; α -адреностимуляторы (изадрин, адреналин), β -адреноблокаторы; психотропные препараты, высокие дозы диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, препараты для химиотерапии опухолей.

Е. Инфекции

Диабет, возникший вследствие вирусной деструкции β -клеток (вирусы краснухи, эпидемического паротита, цитомегаловирус).

Ж. Необычные формы инсулин-опосредованного диабета

Это сахарный диабет, который возникает при аутоиммунных заболеваниях, когда наряду со специфическими антителами присутствуют антитела к инсулину или к рецепторам инсулина. Этот диабет может сопутствовать красной волчанке, пигментно-сосочковой дистрофии кожи (*acantosis nigricans*), синдрому аутоиммунной обездвиженности.

И. Другие генетические синдромы

Это диабет, возникающий на фоне хромосомных заболеваний: синдромы Дауна, Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера, порфирии, миотонической дистрофии.

Гестационный диабет (диабет беременных). Это преходящие нарушения углеводного обмена, возникающие во время беременности и исчезающие по ее разрешении.

5.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет типа 1 – это генетически обусловленное заболевание. Проявлению наследственной предрасположенности способствуют инфекционные заболевания и аутоиммунные нарушения. Для сахарного диабета типа 1 характерна сезонность заболеваемости. Увеличение заболеваемости наблюдается в холодное время года с пиком в октябре и январе. Наименьшее количество новых случаев болезни наблюдается в июне, июле. Наибольшее число впервые заболевших диабетом типа 1 – это дети 5–11 лет, что связывают с низкой устойчивостью детского организма к вирусным воздействиям. Об аутоиммунной природе заболевания свидетельствуют следующие факты:

- частое сочетание сахарного диабета первого типа с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, болезнь Аддисона);
- наличие инсулита у больных, вскоре умерших после начала заболевания;
- наличие антител к антигенам островков поджелудочной железы;
- увеличение количества Т-киллеров и Т-цитотоксических лимфоцитов;
- возможность спонтанной ремиссии диабета.

Патогенез сахарного диабета разделяют на шесть стадий, медленно прогрессирующих и переходящих одна в другую.

1. Генетическая предрасположенность.
2. Стадия начальных иммунных процессов.
3. Стадия активных иммунных процессов.
4. Прогрессивное снижение первой фазы секреции инсулина.
5. Клинически манифестный диабет.
6. Полная деструкция β -клеток.

Генетическая предрасположенность к сахарному диабету типа 1 ассоциируется с определенными антигенами системы лейкоцитарных антигенов HLA (*human leucocyte antigens* – антигены лейкоцитов человека). Антигены этой системы размещены на шестой аутосоме, где идентифицировано 5 локусов: A, B, C, D, DR. Антигены локусов A, B, C определяются во всех ядерных клетках организма человека, антигены локуса D (DR, DRW) – в В-лимфоцитах и макрофагах. Генетическая предрасположенность к сахарному диабету типа 1 связана с антигенами HLA B8 и B15. При наличии этих антигенов вероятность диабета в 2,5–3 раза больше, чем у лиц, не имеющих их. При одновременном сочетании антигенов B8 и B15 риск диабета возрастает в 8–9 раз. Исследование локуса D показало, что сахарный диабет типа 1 ассоциирован с антигенами DW3, DRW3, DR4, DRW4. С антигенами системы HLA ассоциирована не только вероятность развития диабета, но и защита от возникновения диабета. Наличие антигенов локуса DQ6 оказывает протективное действие. Протективные свойства определенных гаплотипов генов системы HLA снижаются с возрастом.

Стадия начальных иммунных реакций. Инициаторами аутоиммунного процесса выступают:

- 1) вирусные инфекции, являющиеся причиной латентных иммунных процессов (краснуха, вирусы Коксаки);
- 2) токсические химические агенты, повреждающие β -клетки;
- 3) β -тропные вирусы, вызывающие лизис β -клеток (эпидемический паротит).

Независимо от инициирующих факторов, развитие патологического процесса связано с разрушением β -клеток панкреатических островков. В этом процессе участвуют мононуклеарные клетки иммунной системы: макрофаги и Т-лимфоциты, они инфильтрируют островки поджелудочной железы. Эндогенным химическим веществом, разрушающим β -клетки, является оксид азота (NO). Это нестабильный свободный радикал с периодом полужизни несколько секунд. В организме человека оксид азота образуется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Имеются две основные формы NO-синтазы (нейрональная и эндотелиальная) и третья – индуцированная NO-синтаза. Оксид азота, образованный под влиянием нейрональной и эндотелиальной NO-синтаз, участвует в передаче сигналов в нервной системе, снижает тонус периферических сосудов. Оксид азота, образующийся под влиянием индуцированной NO-синтазы, оказывает токсическое действие. В β -клетках островков поджелудочной железы NO-синтаза индуцируется интерлейкином-1. Именно оксид азота, который образуется в островках и β -клетках, участвует в механизмах разрушения и гибели β -клеток с последующим развитием сахарного диабета типа 1. Наряду с оксидом азота в деструкции β -клеток участвуют провоспалительные простагландины, образующиеся из арахидоновой кислоты. В развитии аутоиммунного процесса прослеживается 2 фазы: NO-зависимая и NO-независимая. Оксид азота участвует в патогенетических механизмах развития сахарного диабета на ранней стадии лимфатической инфильтрации островка поджелудочной железы.

Выживание аутореактивных Т-лимфоцитов, направленных против инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, поддерживается нарушением апоптоза Т-лимфоцитов. Удаление активированных аутореактивных лимфоцитов осуществляется путем апоптоза, “программируемой клеточной смерти”. Это энергетически зависимый процесс, с помощью которого клетки участвуют в их собственной деструкции. Процесс запускается активацией цистеиновых протеаз и эндонуклеаз. Конденсируется хроматин ядра клетки, фрагментируется ДНК, и такая клетка быстро фагоцитируется близлежащими макрофагами. Фагоцитоз осуществляется при наличии на поверхности лимфоцитов специальных белков с молекулярной массой 48 000 дальтон (Fas-рецепторы и Fas-лиганды). Ген, ответственный за образование рецепторов, у человека находится на длинном плече 10 хромосомы. У больных сахарным диабетом типа 1 образование Fas-рецепторов снижено. Такое генетически обусловленное нарушение создает условия для выживания аутореактивных лимфоцитов против инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы. Изменяется соотношение Т-лимфоцитов в сторону увеличения Т-цитотоксических клеток и уменьшения Т-хелперных.

В β -клетках поджелудочной железы процессы апоптоза усиливаются, что обусловлено повышенным образованием оксида азота. Патогенез сахарного диабета типа 1, гибель β -клеток островков поджелудочной железы возникают вследствие каскада патологических изменений у генетически предрасположенных лиц. Внешние воздействия (биогенной, химической природы) активируют иммунокомпетентные клетки, способствуют повышенному образованию цитокинов, провоспалительных простагландинов, оксида азота, что в совокупности приводит к уменьшению количества β -клеток островков поджелудочной железы, развитию аутоиммунного диабета.

Стадия активных иммунологических процессов характеризуется наличием нескольких типов антител к антигенам островков поджелудочной железы, а также антител к клеткам других эндокринных органов и тканей. У 15 % больных с хронической надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона), у 10 % больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы встречается сахарный диабет типа 1. Это в 30–50 раз чаще, чем у людей без типа 1 диабета. Другие неэндокринные аутоиммунные заболевания: пернициозная анемия, хронически активный гепатит, витилиго, целиакия – встречаются в 3–4 раза чаще среди больных сахарным диабетом типа 1, чем у людей без диабета.

Сахарный диабет типа 2 – это генетическое заболевание, характеризующееся нарушениями инсулиновой секреции, резистентностью к инсулину в зависимых от него органах и тканях: мышцы, печень, жировая ткань – и нарушениями усвоения глюкозы. В основе заболевания лежит генетическая предрасположенность, которая реализуется под влиянием внешних патогенетических факторов. Генетические факторы для этого типа диабета являются весьма значимыми. Это подтверждается высокой конкордантностью диабета у близнецов. Для монозиготных (однояйцевых) близнецов она составляет 58 % и 17 % – для гетерозиготных (двуяйцевых)



Рис. 5.1. Acanthosis nigricans в области шеи. Проявление инсулинорезистентности, гиперлипидемии и артериальной гипертензии

близнецов. Конкордантность возрастает с возрастом, достигая 90–100 %. Наследственный риск сахарного диабета для детей составляет 25–30 %, если болен один родитель, если мать и отец больны диабетом, то риск заболевания для их детей в возрасте после 40 лет составляет 65–75 %. Сахарный диабет типа 2 является мультифакторным заболеванием. Генетическая предрасположенность к нему важна для развития нарушений толерантности к глюкозе, а для возникновения диабета ведущее значение приобретают внешние (нongenетические) факторы. Среди них могут быть ожирение, особенно абдоминальное, возраст, гиподинамия, беременности.

В патогенезе сахарного диабета типа 2 обязательно участвуют 2 фактора: нарушение секреции инсулина и резистентность к инсулину. Соотношение этих двух компонентов различно и непостоянно на разных этапах заболевания. Каждый из них может быть и первичным, и вторичным. Инсулинорезистентность – это совокупность патологических явлений, когда нарушаются биологические эффекты инсулина (рис. 5.1). Естественное развитие сахарного диабета типа 2 происходит от нормальной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, развития нарушенной толерантности к глюкозе, манифестации клинических и лабораторных показателей заболевания. Инсулинорезистентность встречается не только у больных сахарным диабетом типа 2. Она определяется у 25 % здоровых лиц без ожирения, и степень выраженности ее такая же, как при сахарном диабете типа 2. Инсулинорезистентность определяется у 83,9 % больных сахарным диабетом типа 2, у 65,9 % людей с нарушенной толерантностью к глюкозе, у 53,5 % лиц с гиперхолестеринемией, у 84,2 % при наличии

гипертриглицеридемии, у 88,1 % пациентов со сниженным содержанием в плазме крови липопротеинов высокой плотности, у 62,8 % при гиперурикемии и у 62,8 % пациентов с артериальной гипертензией. В развитии инсулинорезистентности четко определяется 2 компонента: генетический (врожденный) и приобретенный. Генетический компонент прослеживается при наследовании сахарного диабета. Дети больных диабетом родителей имеют значительную инсулинорезистентность при нормальной толерантности к глюкозе. Приобретенная инсулинорезистентность проявляется при клиническом течении сахарного диабета. Умеренная инсулинорезистентность не проявляет себя при нормальной толерантности к глюкозе и возрастает по мере нарушений толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета. При сахарном диабете типа 2 инсулинорезистентность усиливается вследствие инсулинорецепторных и пострецепторных нарушений. Инсулинорецепторные нарушения проявляются уменьшением количества рецепторов на поверхности клеток и снижением сродства с инсулином. Причиной нарушений может быть мутация гена инсулинового рецептора. Вследствие этой мутации может снижаться скорость биосинтеза рецептора, активность связывания инсулина с рецептором, ускоренное разрушение инсулиновых рецепторов.

Пострецепторные нарушения проявляются в снижении чувствительности транспортеров глюкозы (ГЛЮТ) к активирующему влиянию инсулина и замедление обратного перемещения транспортера из цитоплазмы к мембране клеток. Этот феномен проявляется в скелетных мышцах и не характерен для миокарда.

В патогенезе сахарного диабета типа 2 значительная роль принадлежит жировой ткани. На ее долю приходится 10–20 % массы тела у мужчин и 20–30 % у женщин. Риск развития диабета представляет избыток жировой ткани. Преимущественное отложение жира в большом сальнике и позадибрюшинном пространстве характерно для “абдоминального”, “андроидного” ожирения, ожирения по мужскому типу. С этим типом ожирения чаще сочетается сахарный диабет типа 2. В абдоминальной жировой ткани скорость липолиза выше, чем в подкожной жировой клетчатке. Поэтому она является источником большого количества свободных жирных кислот, поступающих в печень. В ней стимулируется повышенное образование липопротеинов и избыточное поступление их в кровь. Гиперлиппротеинемия способствует инсулинорезистентности. Жировая ткань является местом образования фактора некроза опухолей- α , который подавляет связывание инсулина с рецептором.

При всех патогенетических механизмах развития сахарного диабета типа 2, клинические проявления его выявляют при снижении секреции инсулина β -клетками панкреатических островков. В физиологических условиях секреция инсулина в ответ на глюкозный стимул является двухфазной, с заметным пиком в первой фазе, за которой следует продолжительная вторая фаза. Когда ответ на глюкозную стимуляцию инсулина в первой фазе уменьшается на 27 %, развивается нарушенная толерантность к углеводам, а если уменьшение достигает 51 % – сахарный диабет типа 2. Поэтому считается, что нарушение секреции инсулина является основным

дефектом при сахарном диабете типа 2. Прогрессирование диабета наступает вследствие уменьшения секреции инсулина. До тех пор пока β -клетки в состоянии продуцировать инсулин и преодолевать резистентность к инсулину, нет нарушений толерантности к глюкозе. Выявлением нарушений функции β -клеток является уменьшение секреции инсулина. Уменьшается выделение инсулина в обеих фазах его секреции: быстрой и медленной. Помимо снижения секреции инсулина, при сахарном диабете типа 2 выявляется нарушение превращения проинсулина в инсулин и выход проинсулина в кровяное русло. К панкреатическим факторам нарушения выделения инсулина относится амилин. Он угнетает секрецию инсулина, глюкагона, стимулирует высвобождение соматостатина. Амилин накапливается внутри β -клетки в виде фибрилл и способствует ее апоптозу. Внепанкреатическое действие амилина проявляется угнетением инсулинстимулируемого синтеза гликогена и повышением образования молочной кислоты в скелетных мышцах.

Сахарный диабет типа 2 следует рассматривать как заболевание, обусловленное прогрессирующим снижением секреции инсулина на фоне инсулиновой резистентности.

Патогенетическим фактором снижения инсулиновой секреции выступает гипергликемия в связи с развитием феномена глюкозотоксичности – снижение чувствительности β -клеток островков поджелудочной железы к стимуляции глюкозой. Другим компонентом является липотоксичность – снижение функций β -клеток под влиянием высокой концентрации неэстерифицированных жирных кислот.

У больных сахарным диабетом типа 2 гипергликемия нарастает также вследствие увеличения синтеза глюкозы печенью. У здорового человека без приема пищи печень синтезирует глюкозу приблизительно 1,8–2,0 мг/кг/мин. Эта глюкоза потребляется головным мозгом и другими нейрональными тканями со скоростью 1–1,2 мг/кг/мин. У больных сахарным диабетом при тощачковой гипергликемии 7,8–11,1 ммоль/л увеличивается продукция глюкозы приблизительно на 0,5 мг/кг/мин. Усиление глюконеогенеза в печени происходит под влиянием глюкагона. Он способствует увеличению притока в печень аланина, лактата, глицерола, свободных жирных кислот, как следствие резистентности к инсулину и повышению чувствительности к глюкагону. Вследствие инсулинорезистентности мышечной ткани уменьшается потребление глюкозы и синтез гликогена в мышцах.

5.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В разных странах мира количество больных сахарным диабетом составляет 4–7 % общей популяции. С возрастом частота заболеваемости увеличивается и достигает после 65 лет 10–15 %. На 01.01.2001 г. число больных сахарным диабетом на земном шаре достигло 175 млн (из них 18 млн больных диабетом типа 1, а 157 млн – диабетом типа 2). Общая картина распространенности сахарного диабета в мире представлена на схеме 5.3.

Сотрудники отдела инфекционных заболеваний ВОЗ (Gojka Roglic, Hilary King) с Эдинбургским университетом Шотландии (Sarah Wild), университетом в

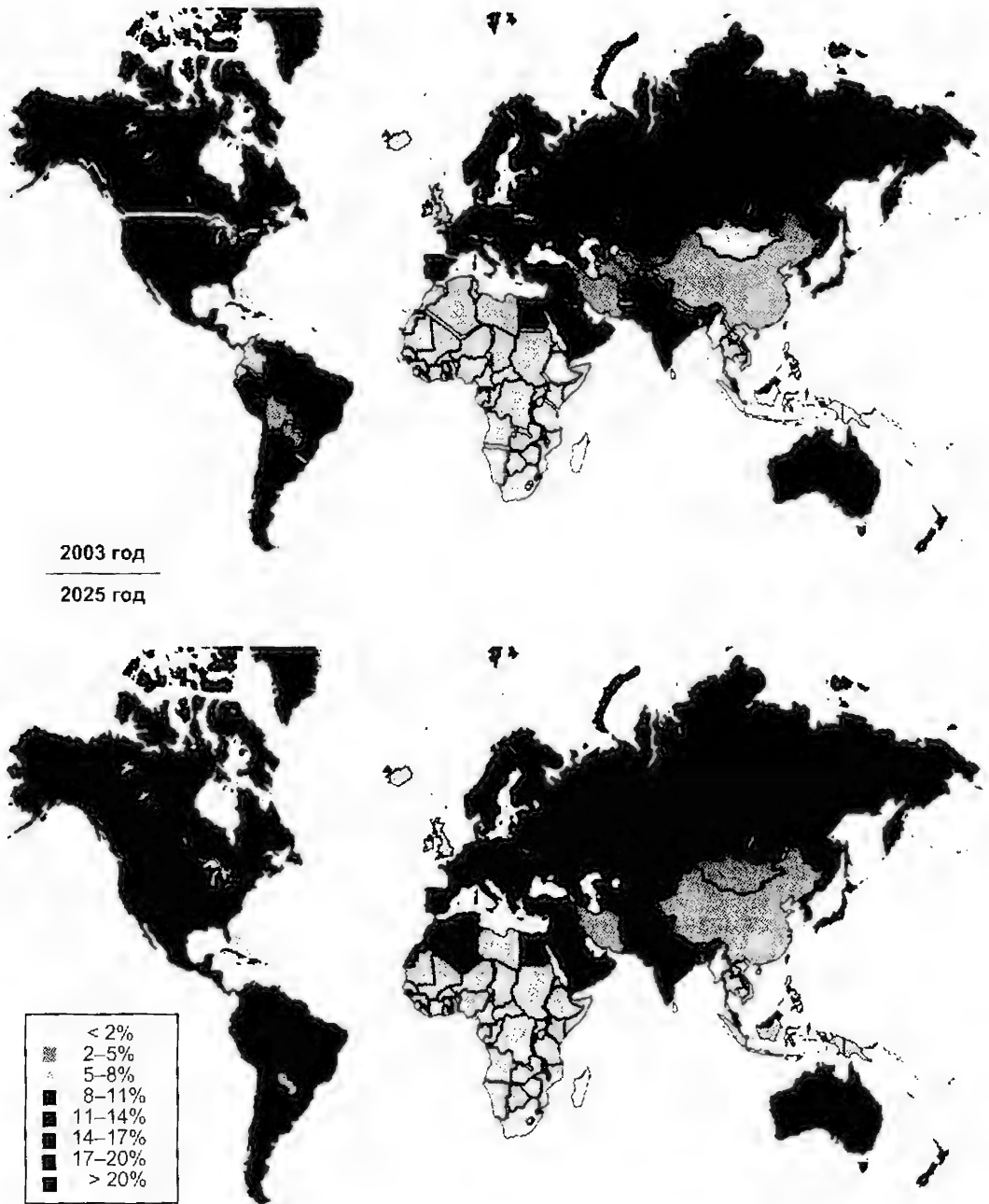


Схема 5.3. Распространение сахарного диабета в мире (по IDF).

Acrhus, Дании (Anders Green), Интернациональным институтом диабета в Австралии (Richard Sicree) в 2004 г. опубликовали исследование о глобальном распространении

сахарного диабета в отдельных регионах и 10 первых стран мира с максимальной заболеваемостью в 2000 и 2030 годах (табл. 5.4 и 5.5).

Таблица 5.4

Распространенность сахарного диабета в мире (2000–2030 годы).

Регионы	Количество больных сахарным диабетом (млн чел)	
	2000 год	2030 год
Страны с развитой рыночной экономикой	44,268	68,156
Страны Восточной Европы	11,665	13,960
Индия	31,705	79,441
Китай	20,757	42,321
Другая часть Азии с островами	22,328	58,109
Страны Африки, южнее Сахары	7,146	18,645
Латинская Америка и Карибы	13,307	32,959
Мусульманские страны Ближнего Востока	20,051	52,794
Во всем мире	171,228	366,212

Как видно из таблиц 5.4 и 5.5, распространенность сахарного диабета в мире по прогнозам имеет значительную тенденцию к увеличению. Сравнение прогнозов распространенности сахарного диабета в развитых и развивающихся странах свидетельствуют, что у первых значительный рост диабета прогнозируется в 2030 году у людей после 65 лет, в то время как для развивающихся стран характерно увеличение числа больных сахарным диабетом в 2030 году в возрасте 45–64 лет.

Распространенность сахарного диабета типа 1 и типа 2 значительно отличается. Кроме того, на эпидемиологию диабета влияют и многие другие факторы: географическое расположение, факторы окружающей среды, особенности популяции (генетические, демографические), возраст, пол. Количество больных сахарным диабетом типа 1 на земном шаре ежегодно увеличивается на 3–5 % (среди них 1 : 300 – дети, а 1 : 100 – взрослые). Только в Соединенных Штатах Америки ежегодное количество новых случаев составляет 30 000. К 2010 году количество больных диабетом типа 1 в Финляндии возрастет до 50 на 100 000 населения (максимальный темп роста в развитых странах), а в других странах – до 30 на 100 000 населения.

Таблица 5.5

**Первые 10 стран мира с максимальной заболеваемостью
сахарным диабетом к 2000 и 2030 годам**

№	Страна	2000 год (млн)	№	Страна	2030 год (млн)
1	Индия	31,7	1	Индия	79,4
2	Китай	20,8	2	Китай	42,3
3	США	17,7	3	США	30,3
4	Индонезия	8,4	4	Индонезия	21,3
5	Япония	6,8	5	Пакистан	13,9
6	Пакистан	5,2	6	Бразилия	11,3
7	Россия	4,6	7	Бангладеш	11,1
8	Бразилия	4,6	8	Япония	8,9
9	Италия	4,3	9	Филиппины	7,8
10	Бангладеш	3,2	10	Египет	6,7
В мире		171,23	В мире		366,2

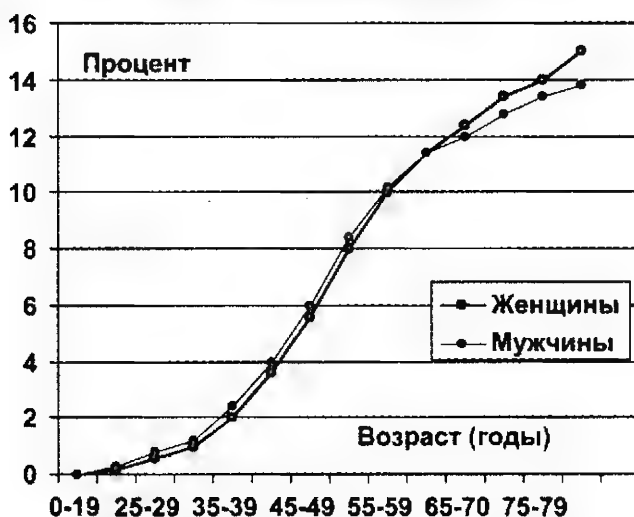
Географическая распространенность сахарного диабета типа 1 крайне вариабельна – от 0,1 на 100 000 населения в год в Китае и Венесуэле до 36,8 и 36,5 в год на Сардинии и в Финляндии соответственно. Все страны, располагающиеся южнее экватора, имеют заболеваемость не выше 15 на 100 000 населения, в то время как страны северного полушария имеют заболеваемость выше и приблизительно равную. Самая высокая внутриконтинентальная вариабельность заболеваемости в Европе (от максимальной в Финляндии до самой низкой в Греции – 4,6/100 000).

На распространенность диабета типа 1 влияют наряду с географическими и этнические, расовые особенности в комбинации или без повреждающих факторов окружающей среды. Например, в США у белокожего населения неиспанского происхождения вероятность возникновения диабета типа 1 в 1,5 раза выше, чем у афроамериканцев или испанского населения. Аналогичные статистические данные в Монреале, где у детей французского происхождения риск возникновения диабета типа 1 ниже, чем у детей, происходящих из британских или скандинавских семей (в этих странах уровень заболеваемости значительно выше).

Что касается эпидемиологии сахарного диабета в зависимости от пола, то риск заболеть одинаков. Тем не менее, распространённость диабета среди мужчин выше (в возрасте < 60 лет), в то время как с возрастом наблюдается тенденция к значительному увеличению распространенности сахарного диабета (диаграмма 5.1).

Диаграмма 5.1

Распространённость сахарного диабета среди мужчин и женщин



Интерес представляет тот факт, что, например, в пределах Европы, в странах, где заболеваемость выше 20 на 100 000 населения (Сардиния, Великобритания, Италия, Финляндия, Норвегия и т.д.) мужчины болеют чаще, а в странах с распространенностью ниже 4,5 на 100 000 (страны Балтии, Румыния, Македония и т.д.) все обстоит наоборот — женщины болеют чаще. Кроме того, у ребенка, рожденного от матери, больной сахарным диабетом типа 1, риск заболеть 1 : 50, а от больного отца — 1 : 15. К важным факторам, влияющим на эпидемиологию диабета типа 1, относятся также сезонность в появлении заболевания (в жаркое летнее время года рост уменьшается) и факт смещения процента максимального прироста в возрастную группу от 0–4 лет.

Сахарный диабет типа 2 занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний, составляющих реальную угрозу здоровью человечества (рис. 5.2). По данным ВОЗ, в 2000 году количество больных сахарным диабетом в возрасте 20 лет и старше составило 150 млн человек, а к 2025 году эта цифра увеличится до 300 млн. Рост заболеваемости составит 42 % (от 51 млн до 72 млн) в развитых странах, 170 % (от 84 млн до 228 млн) — в развивающихся странах. В развивающихся странах максимальное количество больных сахарным диабетом находится в возрастной группе 45–64 года, и прирост заболеваемости ожидается именно за счет этой группы, в то время как в развитых странах структура заболеваемости другая — в большинстве болеют лица в возрасте старше 65 лет, и именно они дадут прогнозируемый прирост заболеваемости сахарным диабетом. Состоянием на 1.01.2006 года в Украине зарегистрировано 1 006 652 больных сахарным диабетом. А годовой прирост показателей распространенности диабета в 2005 году достигает 3.9 %.

5.5. КЛИНИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Классическими проявлениями сахарного диабета являются полиурия, полидипсия, полифагия, потеря массы тела, гипергликемия, глюкозурия, гиперкетонемия, кетонурия, а также симптомы поражения различных органов и систем.

Суточный диурез здорового человека составляет в среднем 1,4 л (0,9–2 л). У больных сахарным диабетом он увеличивается до 3–5 л и более (*полиурия*) и зависит от степени компенсации заболевания и выраженности глюкозурии. У маленьких детей проявлением полиурии может быть ночной энурез.

Полидипсия является следствием значительной полиурии, обезвоживания больного. Кроме того, развитию полидипсии способствует угнетение функции слюнных желез, повышение осмолярности крови, уменьшение объема циркулирующей крови.

Полифагия – увеличение аппетита у больных сахарным диабетом обусловлена снижением утилизации глюкозы, активацией глюконеогенеза, потерей глюкозы, необходимой для энергетических потребностей организма.

Потеря массы тела у больных сахарным диабетом обусловлена преобладанием катаболических процессов при декомпенсации заболевания, обезвоживанием, усилением процессов липолиза и глюконеогенеза. При этом наблюдается также слабость и ортостатическая гипотония.

Гипергликемия – это основной клинический симптом сахарного диабета. Эксперты ВОЗ определяют сахарный диабет как синдром хронической гипергликемии. Она развивается вследствие инсулиновой недостаточности и связанного с этим снижения утилизации глюкозы в тканях и увеличения глюконеогенеза. В начале заболевания гипергликемия носит приспособительный характер, обеспечивая поступление глюкозы в ткани вследствие “глюкозного” давления. В дальнейшем “глюкозная интоксикация” при сахарном диабете способствует неферментативному гликированию белков, поражению сердечно-сосудистой и нервной систем.

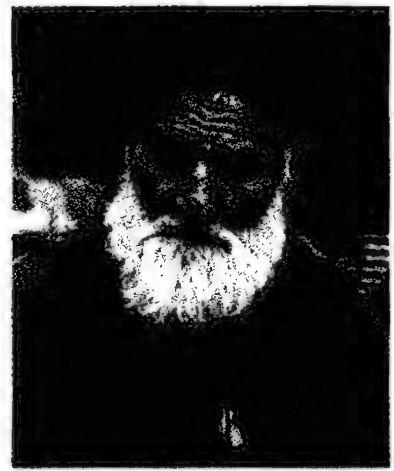
Глюкозурия у здорового человека отсутствует, ибо глюкоза реабсорбируется в канальцах почек.



Выявление диабета в Индии



Большая диабетом типа 2 в Кении



Диабетическая ретинопатия у больного в Иране

Рис. 5.2. Сахарный диабет в мире (по IDF).



Рис. 5.3. Макропрепарат инфаркта миокарда левого желудочка у больного сахарным диабетом



Рис. 5.4. Макропрепарат кровоизлияния в левое полушарие мозга у больного сахарным диабетом

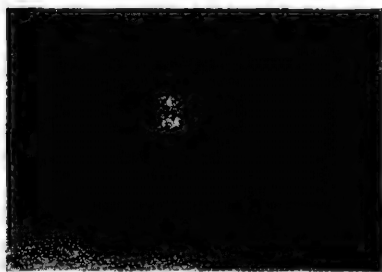


Рис. 5.5. Ксантелазма на внутренней поверхности орбиты больного с диабетом и гиперлипидемией

Обычно реабсорбция возможна до уровня гликемии 8,8 ммоль/л, который называют для глюкозы "почечный порог". У больных сахарным диабетом через клубочки почек фильтруется мочи в 3–7 раз больше, нежели у здоровых людей. Количественно глюкозурия зависит от интенсивности реабсорбции и осмотического давления первичной мочи. При сахарном диабете концентрация глюкозы в моче достигает 8–10 %. Величина глюкозурии чаще всего совпадает с величиной гипергликемии. Однако при длительном течении сахарного диабета, истощении ферментов почечных канальцев глюкозурия увеличивается, а при заболеваниях почек она уменьшается.

Гиперкетонемия появляется с образованием кетонов в печени из свободных жирных кислот, которые окисляются до ацетил-КоА, служащего источником кетоновых тел и гиперкетонемии при декомпенсированном диабете. Клинически это проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, гиперосмолярностью, коллапсом.

У здорового человека выделяется с мочой незначительное количество кетоновых тел. Реабсорбция их осуществляется практически полностью. Гиперкетонемия свойственна декомпенсированному сахарному диабету и приводит к *кетонурии*.

Для сахарного диабета характерны значительные поражения органов и систем.

Сердечно-сосудистая система. У больных сахарным диабетом выделяют коронарогенные (ишемическая болезнь сердца) и некоронарогенные (диабетическая кардиомиопатия) поражения сердца.

Сахарный диабет является фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца и поражения сосудов мозга (рис. 5.3, 5.4, 5.5). Особенностью развития атеросклероза при сахарном диабете является раннее его начало, значительное поражение и тяжелое течение. Ишемическая болезнь сердца больше свойственна сахарному диабету типа 2. Ее тяжелым проявлением является инфаркт миокарда, который при диабете имеет атипичное, безболевое проявление с высокой летальностью.

Диабетическая кардиомиопатия чаще всего наблюдается у больных диабетом типа 1 с лабильным

течением, склонностью к кетоацидозу, наличием диабетической микроангиопатии и автономной нейропатии сердца.

Артериальная гипертензия встречается у 30–65 % больных сахарным диабетом, что обусловлено атеросклерозом, гиперинсулинемией, гиперосмолярностью, ожирением, нефропатией. У больных сахарным диабетом типа 1 преобладает симптоматическая артериальная гипертензия, обусловленная диабетической нефропатией. При сахарном диабете типа 2 преобладает эссенциальная гипертоническая болезнь. Артериальная гипертензия при сахарном диабете характеризуется головной болью, головокружением, шумом в ушах, сердцебиением, болями в области сердца.

Органы дыхания. Специфических поражений бронхо-легочного аппарата при сахарном диабете нет. Однако эти больные имеют склонность к простудным, инфекционно-аллергическим заболеваниям легких. Морфологическим субстратом поражения органов дыхания при сахарном диабете есть диабетическая микроангиопатия. Основным заболеванием органов дыхания при диабете является туберкулез. Он встречается у 4–7 % больных диабетом. В последние годы имеется устойчивая тенденция к увеличению числа больных туберкулезом.

Органы пищеварения. У больных сахарным диабетом выявляются поражения практически всех отделов желудочно-кишечного тракта. Поражения пищевода – пищеводная нейропатия – проявляется изжогой, дисфагией, иногда болями за грудиной. Практически у половины больных диагностируют хронический гастрит и гастродуоденит. Иногда наблюдается нарушение моторной функции желудка, которое проявляется диабетическим гастропарезом. Наиболее часто у больных диабетом проявляется диабетическая энтеропатия, являющаяся фрагментом автономной нейропатии. Следствием нарушенного жирового обмена при диабете есть диабетическая гепатопатия, в основе которой лежит стеатогепатоз, которая проявляется болями и тяжестью в правом подреберье, иногда иктеричностью.

Органы мочевого выделения. Поражение мочевой системы наблюдается более чем у половины больных диабетом. Специфическим заболеванием для диабета является диабетическая нефропатия, о которой речь пойдет дальше. Одно из частых и неспецифических поражений органов мочевого выделения – диабетическая цистопатия как следствие висцеральной нейропатии. Она проявляется увеличением объема мочевого пузыря, задержкой мочи до 1000 мл. Инфекция мочевых путей у больных диабетом проявляется циститом, пиелостазитом, бактериурией.

Диабетические дерматопатии согласно патогенезу разделяются на три группы: 1) возникающие вследствие снижения защитной функции кожи (фурункулы, карбункулы, эпидермофитии, кандидозы, панариции); 2) обусловленные нарушением обмена веществ (зуд кожи, ксантоматоз, каротинемия); 3) возникшие вследствие поражения сосудов и нервов (инсулиновые липодистрофии, липоидный некробиоз, претибиальные пигментные пятна, диабетический рубец) (рис. 5.6, 5.7).

Диабетическая остеоартропатия. Главным проявлением поражения костно-суставной системы при сахарном диабете есть синдром ограниченной подвижности суставов (диабетическая хайропатия, контрактура Дюпюитрена). Она проявляется двухсторонними сгибательными контрактурами суставов кистей (рис. 5.8, 5.9).



Рис. 5.6. Липонный некроз



Рис. 5.7. Онихомикоз



Рис. 5.8. Диабетическая хейропатия



Рис. 5.9. Диабетическая остеоартропатия (сустав Шарко)

Важным поражением костного аппарата при диабете является остеопороз. Он проявляется уменьшением плотности костей и преобладанием их резорбции. Эти изменения особенно характерны для больных сахарным диабетом с выраженными диабетическими микроангиопатиями.

Таблица 5.6

Клиническая характеристика сахарного диабета типа 1 и типа 2

Признаки	Тип 1	Тип 2
Синонимы	Инсулинозависимый	Инсулинонезависимый
Распространенность	10–15 %	85–90 %
Возраст больных	до 35 лет	после 35 лет
Масса тела	Снижена или нормальна	Ожирение у 60–80 %
Начало болезни	Острое	Постепенное
Течение диабета	Лабильное	Стабильное, асимптоматическое
Ночной энурез	Бывает у детей	Отсутствует
Наследственная предрасположенность	40 %	95–100 %
Ассоциация с гаплотипами	HLA-B8, B15	Отсутствует
Связь с аутоиммунными заболеваниями	Частая	Отсутствует
Антитела к островкам поджелудочной железы	Определяются	Отсутствуют
Содержание С-пептида плазмы	Снижено или не определяется	В норме или повышено
Склонность к кетозу	Выражена	Не характерна
Наличие ангиопатий	Микроангиопатия	Макроангиопатия
Чувствительность к препаратам инсулина	Высокая	Низкая
Чувствительность к сахароснижающим средствам, производным сульфонилмочевины	Отсутствует	Высокая
Лечение	Диета, инсулинотерапия	Диета, пероральные сахароснижающие средства, инсулин

Интегрированным и специфическим поражением стоп у больных диабетом есть остеоартропатия, являющаяся следствием автономной нейропатии, нарушением процессов микроциркуляции, метаболизма, а также травмы, переохлаждения, инфицирование стопы, осложнение характеризуется остеопорозом, остеолизом, остеосклерозом, деформацией стопы.

Клинические проявления сахарного диабета зависят от типа заболевания. Сахарный диабет типа 1 развивается преимущественно у молодых, характеризуется острым началом, лабильным течением, склонностью к кетоацидозу, наличием диабетических микроангиопатий, выраженным снижением инсулиносекреции.

Для сахарного диабета типа 2 характерно постепенное развитие, случайное выявление преимущественно у людей пожилого возраста с избыточным весом, стабильным течением, без склонности к кетоацидозу, наличие заболеваний сердца и сосудов, инсулинорезистентности и сниженной инсулиносекреции. Для диабета типа 2 характерны хронические инфекции кожи, кандидозные вульвовагиниты, зудящие дерматозы, импотенция (см. табл. 5.6).

5.6. ДИАГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Диагноз сахарного диабета устанавливается на основании жалоб на жажду, сухость во рту, значительное мочеотделение, потерю массы тела при диабете типа 1 и чаще избыточный вес при диабете типа 2, общую слабость, зуд кожи и половых органов, фурункулез, плохое заживление ран, боли в ногах, снижение зрения, парестезию.

Общепризнанным лабораторным показателем диагностики сахарного диабета является уровень гликемии. Для определения уровня глюкозы крови используются следующие методы:

1. Определение содержания глюкозы крови без редуцированных веществ глюкозооксидазным, ортогалактиновым методом Сомоджи – Нельсона. У здоровых людей уровень гликемии натощак по этим методам составляет 3,3–5,5 ммоль/л, а в течение суток от 4 до 8–9 ммоль/л.
2. Аппаратные методы определения гликемии с помощью стационарных фотометров или портативных глюкометров с использованием метода “сухой” химии с помощью тест-полосок. Это глюкометры “Медисенс”, “Глюкокард” (Италия), “Ван Тач” (США), “Глюкометр” (Германия), “Глюкофот” (Украина) и др. Предложен портативный аппарат “Пендра” для неинвазивного мониторинга уровня глюкозы у больных сахарным диабетом. Указанные методы дают возможность получить результаты в течение от 15 секунд до 1–2 минут.

Группа экспертов ВОЗ рекомендует следующие критерии диагностики сахарного диабета (1999) (табл. 5.7).

Таблица 5.7

**Критерии диагностики сахарного диабета
и других категорий гипергликемии (ВОЗ, 1999).**

Диагноз	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь		Плазма	
	Венозная	Капиллярная	Венозная	Капиллярная
Сахарный диабет:				
Натощак	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	≥ 7 (≥ 126)	≥ 7 (≥ 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой (75 г)	≥ 10 (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 12,2$ (≥ 220)
Нарушенная толерантность к глюкозе:				
Натощак	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)	$< 7,0$ (< 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой (75 г)	$\geq 6,7$ (≥ 120 < 180)	$\geq 7,8$ (≥ 140 < 200)	$\geq 7,8$ (≥ 140 < 200)	$\geq 8,9$ (≥ 160 < 220)
Нарушенная гликемия:				
Натощак	$\geq 5,6$ (≥ 100 < 110)	$\geq 5,6$ (≥ 100 < 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110 < 126)	$\geq 6,1$ (≥ 110 < 126)
Через 2 часа (если определяется)	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)	$< 8,9$ (< 160)

Диагноз сахарного диабета устанавливают на основании определения прямых показателей углеводного обмена – гликемии и глюкозурии – на фоне характерных жалоб и объективных симптомов.

Уровень глюкозы капиллярной крови:

- 1) натощак 6,1 ммоль/л и больше при условии предварительного голодания 8–12 часов;
- 2) случайное исследование сахара крови в течение суток выявило результат более 11,1 ммоль/л;
- 3) концентрация глюкозы капиллярной крови 11,1 ммоль/л и больше через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы. Рекомендуется анализ повторить 2–3 раза.

Нарушенная толерантность к глюкозе представляет собой промежуточную стадию между нормальным гомеостазом глюкозы и диабетом. Как видно из таблицы 5.7, ее критериями являются уровень гликемии натощак менее 6,1 ммоль/л, а через 2 часа

после нагрузки 75 г глюкозы 7,8–11,0 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина у них в норме или близко к норме.

Основными показаниями для проведения глюкозотолерантного теста являются:

- наличие сахарного диабета у родственников;
- избыточная масса тела;
- наличие в анамнезе у женщин рождения мертвых детей или детей весом более 4,5 кг;
- гипертензия и гиперлипидемия;
- глюкозурия беременных, патологическая беременность и роды;
- наличие случайной гипергликемии (до 9,9 ммоль/л) после еды;
- реактивная гипергликемия;
- хронические инфекции, дерматопатии, ретинопатия, нейропатия неизвестной этиологии.

Методика проведения глюкозотолерантного теста предусматривает следующие правила:

- в течение трех дней до проведения теста придерживаться обычного режима питания и физической нагрузки отменяют лекарственные препараты, которые влияют на уровень гликемии;
- пробу рекомендуется проводить после 10–14 часов голодания;
- после определения уровня гликемии исследуемый принимает натощак 75 г сухого вещества глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды, в течение 2–5 мин. Повторное исследование уровня гликемии проводится через 2 часа;
- во время проведения теста исследуемый должен быть спокоен, запрещается курение и физические нагрузки.

Ведущие диabetологи Европы в 1999 г ввели понятие третьей категории гипергликемии – “нарушенная гликемия натощак”. Ее критерии – уровень гликемии натощак $\geq 5,6 < 6,1$ ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки (75 г глюкозы) – менее 7,8 ммоль/л.

Кроме прямых методов, диагностика сахарного диабета использует гликогемоглобин, неспецифические показатели (кетоновые тела крови и мочи, уровень лактата, пирувата), гормоны островков поджелудочной железы (инсулин, С-пептид, глюкагон), протеинурия и микроальбуминурия.

Гликированные протеины – это белки с глюкозой, присоединенной к ним неферментативным путем. Они точно отображают степень нарушения углеводного обмена и являются основным показателем качества компенсации сахарного диабета. Они играют ведущую роль в патогенезе диабетических микроангиопатий и атерогенезе. Среди гликированных протеинов наибольшее клиническое значение имеют гликированный гемоглобин и фруктозамин. Уровень гликированного гемоглобина определяют методом хроматографии, в т. ч. с помощью специальных лабораторных аппаратов. Гликированный гемоглобин в норме 4–6%, а при сахарном диабете – выше. При этом необходимо учитывать, что завышать показатели гликогемоглобина может наличие лабильной формы HbA1c (альдимина) и уремии. Заниженные показатели

могут быть при гемоглобулинопатиях, кровотечениях, гемолизе. Основной фракцией гликированного гемоглобина является HbA1c. Его вторая кетоаминная форма стабильна и сохраняется на протяжении всего периода жизни эритроцита, что дает возможность ретроспективно судить о степени нарушения углеводного обмена за последние 90 суток. Уровень гликированного гемоглобина рекомендуется исследовать каждые 3 месяца. Он имеет прямую корреляцию с уровнем гликемии и поэтому может использоваться для контроля за лечением больных сахарным диабетом, а также для диагностики заболевания.

Фруктозамин – это продукт гликирования белков плазмы, в первую очередь альбумина, период полужизни которого – 14 дней. Поэтому по его уровню можно судить о качестве лечения сахарного диабета за этот период, а также использовать для диагностики заболевания. Уровень фруктозамина в норме – до 0,285 ммоль/л, а при сахарном диабете – выше этого показателя.

Глюкозурия появляется в моче здорового человека при повышении показателей почечного порога, который соответствует уровню гликемии 8,8–9 ммоль/л. Определение количества глюкозы в моче проводится при помощи поляриметрического метода или индикаторных тест-полосок. Эти методы выявляют от 0,1 до 5 % глюкозы в моче. Диагностическая ценность глюкозурии небольшая. Однако наличие даже незначительного количества глюкозы в моче является основанием для использования более точных методов с целью подтверждения или исключения диагноза сахарного диабета.

Кетонурия. При декомпенсации сахарного диабета в моче накапливаются в виде продуктов метаболизма жиров “кетонные” тела: β -оксимасляная, ацетоуксусная кислоты и ацетон. Следует отметить, что кетонурия возможна при голодании, диете с высоким содержанием жира, алкогольной интоксикации, инфекционных заболеваниях. Определение кетонурии проводят с помощью индикаторных полосок (“Кетостикс”, “Кето-Диастикс” и др.).

Микроальбуминурия и протеинурия. Экскреция белка с мочой бывает трех типов. Нормоальбуминурия определяется у здоровых людей. Белка при этом выделяется 15 мкг/мин или 30 мг/сут. Экскреция альбумина в количестве 30–300 мг/сутки рассматривается как микроальбуминурия и соответствует начальной стадии диабетической нефропатии. Экскреция белка свыше 300 мг/сут рассматривается как протеинурия и соответствует уже клинической стадии диабетической нефропатии.

Иммунореактивный инсулин у здорового человека составляет в среднем 5–20 мкЕ/мл натощак. Определение необходимо проводить у людей, которые не принимают инсулина.

С-пептид представляет собой связующий пептид между А- и В-цепочками инсулина. Он выделяется вместе с инсулином, и определение его количества дает косвенную возможность оценить секрецию инсулина. С-пептид можно использовать для определения типа сахарного диабета. Уровень С-пептида составляет 1–2,8 нмоль/мл, его определяют с помощью радиоиммунологических тест-наборов. Уровень С-пептида при сахарном диабете типа 1 снижен, а при диабете типа 2 нормальный или повышен.

Для количественного определения инсулинорезистентности используют метод эугликемического и гиперинсулинемического “клампа”. На основании кривой “доза/эффект” усвоение глюкозы и разных концентраций инсулина определяют инсулино-резистентность.

Примеры диагноза:

- Сахарный диабет (СД) типа 1, тяжелая форма в состоянии декомпенсации, диабетическая гиперкетонемическая кома.
- СД типа 1, средней тяжести в состоянии декомпенсации, диабетический кетоацидоз.
- СД типа 1, тяжелая форма в состоянии компенсации.
- СД типа 1, средней тяжести в состоянии декомпенсации, впервые выявленный.
- СД типа 1, тяжелая форма, диабетическая нефропатия, III стадия (микроальбуминурия).
- СД типа 1, тяжелая форма, диабетическая нефропатия V стадия (хроническая почечная недостаточность).
- СД типа 1, средней тяжести, начальная стадия неproлиферативной диабетической ретинопатии.
- СД типа 2, средней тяжести в состоянии субкомпенсации, выраженная стадия неproлиферативной диабетической ретинопатии с фокальной макулопатией (диффузной, ишемической).
- СД типа 1, тяжелая форма в состоянии декомпенсации, пролиферативная диабетическая ретинопатия с отслоением сетчатки.
- СД типа 2, средней тяжести в состоянии субкомпенсации, периферическая дистальная сенсорно-моторная нейропатия.
- СД типа 1, тяжелая форма, диабетическая сердечно-сосудистая автономная нейропатия.
- СД типа 1, тяжелая форма в состоянии субкомпенсации, диабетическая артропатия с преимущественным поражением межфаланговых суставов 2–3 пальцев кистей.
- СД типа 1, тяжелая форма, диабетическая артропатия с преимущественным поражением суставов кистей, тазобедренных суставов, хейропатия.
- СД типа 2, средней тяжести в состоянии субкомпенсации, синдром диабетической стопы, нейропатическая форма.
- СД типа 2, тяжелая форма в состоянии компенсации, синдром диабетической стопы, нейропатическая форма, язва пятого пальца левой стопы.
- СД типа 2, тяжелая форма в стадии декомпенсации, синдром диабетической стопы, ишемическая форма (большого пальца правой стопы).
- СД типа 2, впервые выявленный, в состоянии декомпенсации.

5.7. ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Главной целью лечения сахарного диабета является обеспечить больному достойное качество жизни и благополучный прогноз. В основе этих результатов лежит максимальная компенсация (нормализация) нарушенного обмена веществ: углеводов

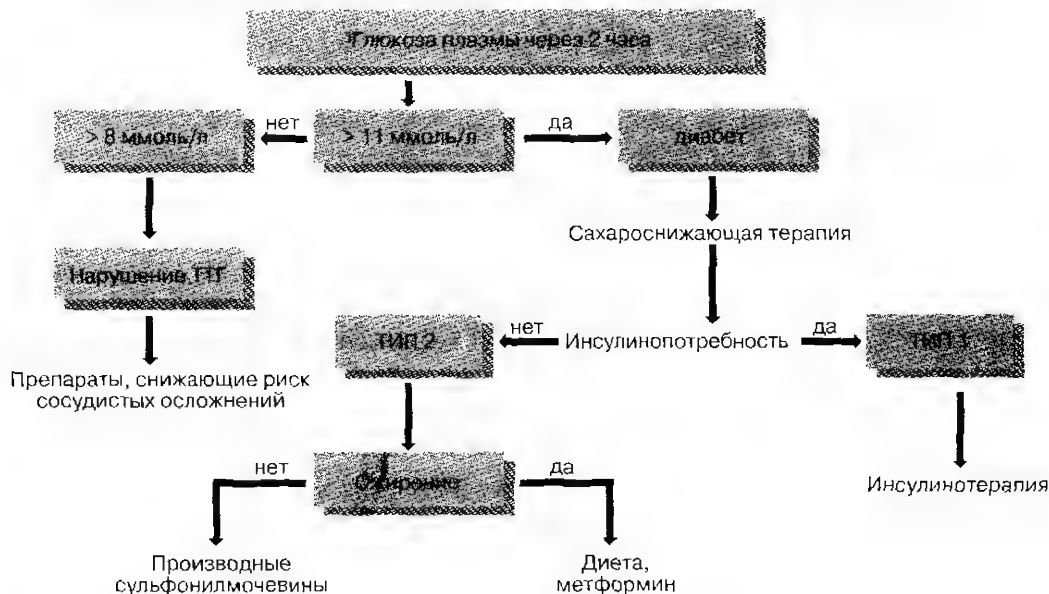
(нормогликемия, аглюкозурия, нормальные показатели гликированного гемоглобина), жиров (нормолипидемия), белков и минералов.

Подходы к терапии сахарного диабета типа 1 и типа 2 имеют свои особенности, зависящие от характера течения заболевания (схема 5.4).

Схема 5.4

Общая схема лечения сахарного диабета

опубликована Е.А.М. Gale в журнале Diabetologia vol. 49, №9 sept. 2006



Ведущие диабетологи мира разработали критерии компенсации (контроля) диабета типа 1 (1998) (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Критерии компенсации сахарного диабета типа 1 (Европейская группа по диабету типа 1, 1998)

Показатели	Критерии компенсации		
	Гликозурные	Адекватный контроль	Неадекватный контроль
Глюкоза (ммоль/л)			
Натощак	4.0–5.0	5.1–6.5	>6.5
После приема пищи	4.0–7.5	7.6–9.0	>9.0
Перед сном	4.0–5.0	6.0–7.5	>7.5
Гликированный гемоглобин (%)	<6.1	6.2–7.5	>7.5

Вышеприведенные показатели контроля инсулинозависимого сахарного диабета являются основными. Их необходимо строго придерживаться в процессе лечения сахарного диабета. Однако даже ведущие центры по лечению сахарного диабета не всегда могут добиться указанных результатов у 100 % больных.

Полная компенсация обмена веществ дает возможность обеспечить нормальный рост и развитие детей, болеющих сахарным диабетом, предупредить развитие острых и хронических осложнений диабета, сохранить или восстановить трудоспособность больных, нормализовать массу их тела.

Имеется четкая связь между качеством метаболического контроля сахарного диабета, состоянием компенсации с развитием, выраженностью и скоростью прогрессирования диабетических ангио- и нейропатий, определяющих как качество жизни больных, так и ее продолжительность. Целью компенсации диабета является не только поддержание уровня гликемии не выше 9 ммоль/л, но и недопущение падения уровня глюкозы ниже 3,3 ммоль/л.

Объективным долгосрочным показателем степени компенсации сахарного диабета является гликированный гемоглобин (гликогемоглобин, HbA1c). Известно, что гемоглобин и другие белки в ходе медленной неферментативной реакции соединяются с глюкозой. В норме содержание HbA1c составляет от 4–6 % от общего уровня гемоглобина. Уровень гликированного гемоглобина свидетельствует о степени компенсации сахарного диабета. Корреляция показателей гликированного гемоглобина со средними уровнями глюкозы представлена в табл. 5.9.

Таблица 5.9

**Зависимость уровня гликированного гемоглобина
от среднего показателя глюкозы крови**

Гликемия, ммоль/л	4,5	6	8	10	12	14	17	19
HbA1c %	5	6	7	8	9	10	11	12

Критерии компенсации сахарного диабета типа 2, рекомендованные международными экспертами, приведены в таблице 5.10. Из нее видно, что критериев компенсации сахарного диабета типа 2 значительно больше. Это связано с тем, что на фоне инсулинонезависимого диабета интенсивно развивается атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение. Поэтому подходы к лечению сахарного диабета типа 2 должны быть многофакторными.

Генеральной линией терапии сахарного диабета есть компенсация, нормализация обмена веществ. В этом направлении важную роль играет сознательность больных диабетом, их обучение этой проблеме. (рис. 5.10). В этом плане представляют интерес рекомендации Американской диабетической ассоциации (2004) по диетотерапии сахарного диабета. Они предусматривают 55–60 % углеводов для больных диабетом типа 2; при наличии у них избыточного веса – растительные жиры: оливковое, рап-

совое масло, орехи и авокадо. Подобный режим показан и больным диабетом типа 1 с интенсивной инсулинотерапией, нормогликемическим контролем, высоким содержанием углеводов в индивидуальной диете с режимом физических упражнений.

Таблица 5.10

Критерии компенсации сахарного диабета типа 2
(Международная группа, 1999)

Показатели	Компенсация		
	Хорошая	Удовлетворительная	Плохая
Гликемия, ммоль/л:			
натощак	4.4–6.1	6.2–7.8	>7.8
после приема пищи	5.5–8.0	8.1–10.0	>10.0
Гликированный гемоглобин (%)	<6.5	6.5–7.5	>7.5
Общий холестерин, ммоль/л	<4.8	4.8–6.0	>6.0
Триглицериды, ммоль/л	<1.7	1.7–2.2	>2.2
Индекс массы тела, кг/м ²			
мужчины	<25	25–27	>27
женщины	<24	24–25	>25
Артериальное давление, мм рт. ст.			
систолическое	<120	120–140	>140
диастолическое	<80	80–90	>90

Для обоих типов диабета рекомендовано: белок не более 10–20 %, жиров – 8–9 % общей калорийности.

Только знание сущности сахарного диабета, умение ориентироваться в его основных проявлениях и контролировать уровень гликемии создадут условия для достижения полноценного качества жизни больного. Примером такого отношения к себе может служить Николь Джонсон, мисс Америка 1999 (рис. 5.11).

В последние годы значительно вырос авторитет общественных организаций, среди них Международной федерации по Диабету (IDF) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). С 1991 года по предложению ВОЗ ежегодно 14 ноября в день рождения Бантинга, открывшего инсулин, проводятся Всемирные Дни диабета. Обычно Всемирные Дни диабета посвящаются определенным темам: “Проблема диабета выходит в мир” (1991), “Диабет и права человека” (1998), “Первостепенное внимание стопе – предотвращение ампутации” (2005). Всемирные Дни диабета проходят под девизом “Объединимся в борьбе с диабетом”. А 20 декабря 2006 года ООН приняла резолюцию по сахарному диабету, в которой звучит призыв ко всем странам мира – уделить внимание проблеме сахарного диабета (рис. 5.12).



Рис. 5.10. Обучение больных с сахарным диабетом в Объединенных Арабских Эмиратах. (2004)

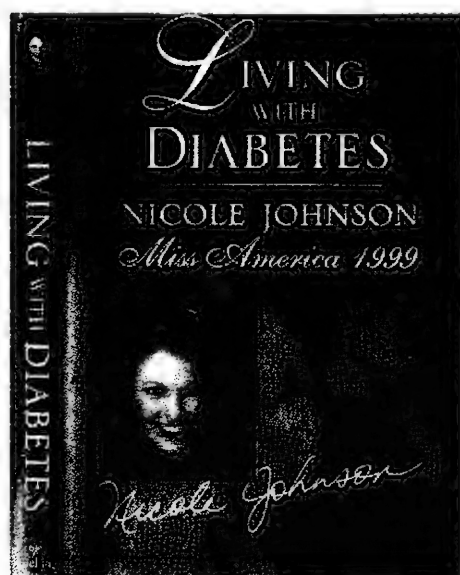


Рис. 5.11. Обложка книги Николь Джонсон “Жизнь с диабетом” (США, 2001)



Рис. 5.12. Эмблема “Всмирных дней сахарного диабета”.

Объединение усилий государств, правительств, органов здравоохранения, общественности помогут оптимально использовать все возможности для улучшения качества жизни больных диабетом.

Диетотерапия

Основным методом лечения сахарного диабета является диетотерапия. Она – главный компонент квалифицированного лечения. При использовании диетотерапии при сахарном диабете необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Физиологичность, сбалансированное соотношение основных ингредиентов пищевого рациона.
2. Энергетическая ценность диеты должна быть адекватной энергозатратам с учётом “идеальной” массы тела, пола, возраста, профессии.
3. Ограничение рафинированных углеводов и замена их современными сахарозаменителями.
4. Создание стабильного режима физической активности и питания.
5. Достаточное употребление пищевых волокон, микроэлементов, витаминов.
6. Ограничение жиров животного происхождения, не более 50 % в сутки.

Физиологичность диетотерапии при сахарном диабете обеспечивается сбалансированным соотношением основных ингредиентов пищевого рациона: белки – 16 %, жиры – 24 %, углеводы – 60 %.

Белков рекомендуется употреблять 1–1,5 г на 1 кг массы тела. Детям и кормящим матерям – 2,5–4 г, при диабетической нефропатии 0,6–0,7 г. Жиров – 0,75–1,5 г. Углеводов – 4,5–5 г, а при избыточной массе тела – 2–2,5 г.

Потребность в белках удовлетворяется рыбой, нежирными сортами мяса, яйцами,

молочными продуктами, нежирными сортами сыра. Жиры пополняются сливочным и растительными маслами. А углеводы – за счет хлеба, круп, картошки, овощей, фруктов, кисломолочных продуктов.

Диетотерапия имеет определенные особенности при различных типах сахарного диабета. При диабете типа 1 суточная энергетическая ценность пищи должна быть постоянной, обеспечивать нормализацию массы тела, соотношение основных компонентов и времени употребления пищи. Необходимо также предусмотреть употребление углеводов перед физической нагрузкой.

При сахарном диабете типа 2 с избыточной массой тела диета должна быть гипокалорийной с ограничением жиров животного происхождения. Допускаются определенные отклонения в суточной энергетической ценности и соотношении ингредиентов пищи.

Расчет суточных энергетических затрат проводят с помощью “правила восьмёрки”, где энергозатраты составляют основной обмен – 24 ккал/кг (8×3), при легкой физической активности – 32 ккал/кг (8×4), средней физической активности – 40 ккал/кг (8×5) и тяжелой – 48 ккал/кг (8×6).

Известно, что 1 г белков и 1 г углеводов в процессе обмена образуют по 4,1 ккал тепла, а 1 г жиров – 9,3 ккал. Суточная энергетическая ценность пищи рассчитывается по формуле: Суточная энергетическая ценность (ккал) = Энергетическая потеря (ккал/кг) $\times$ “идеальная” масса тела (кг)

Для упрощенного расчёта калоража пищи в амбулаторных условиях и взаимозамени пищевых продуктов введена система хлебных единиц (ХЕ). Одна ХЕ содержит 12 углеводов и 1,25 г белков. С учётом наличия балластных веществ в продуктах питания одна “чистая” ХЕ равняется 10 г углеводов. Система ХЕ определяет ориентировочную потребность в углеводах на каждый приём пищи и взаимозаменимость продуктов (табл. 5.11 и 5.12).

Таблица 5.11

Распределение ХЕ в соответствии с суточной энергетической потребностью

Приём пищи	Вид энергетической деятельности			Ожирение
	Легкий труд	Средняя нагрузка	Тяжелый физический труд	
1-й завтрак	2	4	5–6	1–2
2-й завтрак	2	2	3	1
Обед	4	5	6–8	2–3
Полдник	1	2	2–3	1
Ужин	2	3	5	1–2
Поздний ужин	1	1	2	
Всего	12	17	23–27	6–9

Таблица 5.12

Эквивалент продуктов, соответствующий 1 ХЕ

Продукты	Объем	Масса, (г)	Энергетическая ценность (ккал)
Хлеб ржаной	1 кусочек	25	50
Хлеб белый	1 кусочек	20	60
Макароны	2 столовые ложки	45	55
Каша (гречневая, овсяная, рисовая, пшеничная)	2 столовые ложки	50	251
Молоко обезжиренное	1 стакан	250	70
Картошка		200	50
Капуста		450	65
Огурцы		350	50
Помидоры		250	45
Бананы	½ штуки	90	50

Гликемический индекс представляет собой отношение площади под посталиментарной гликемической кривой пищевого продукта к площади посталиментарной кривой для глюкозы или белого хлеба. Кривая отображает степень повышения посталиментарной гликемии для определенного пищевого продукта по сравнению с глюкозой. С этой целью для определения гликемического индекса проводят трехчасовой гликемический профиль после приема 50 г исследуемого пищевого продукта, а затем повторяют такую же пробу с 50 г глюкозы или белого хлеба (эталон) и сравнивают их (табл. 5.13):

$$\frac{\text{Площадь под кривой глюкозы крови исследуемого продукта}}{\text{Площадь под кривой глюкозы крови эталона}} \times 100\%$$

Таблица 5.13

Группы продуктов, разделенные по величине гликемического индекса

Продукты	Гликемический индекс, %
Сахар, мед, кока-кола, пепси-кола, картофельное пюре, печеная картошка	90–100
Хлеб белый, смешанный, печенье, рис, крахмал, бисквит, торты	70–90
Овсяные хлопья, кукуруза, бананы, картошка отварная, хлеб с отрубями или ржаной	50–70
Молоко, кефир, йогурты, фрукты, макароны, бобы, мороженое	30–50
Фруктоза, чечевица, соя, огородная зелень, орехи	До 30

Разные продукты имеют разный гликемический индекс, который отображает динамику уровня гликемии после употребления того или иного пищевого продукта. Для расчета дозы инсулина необходимо учитывать этот показатель, который свидетельствует об гипергликемизирующем эффекте того или иного продукта.

Сахарозаменители необходимы значительной части больных сахарным диабетом. Чтобы они не чувствовали себя ущемленными и смогли удовлетворить свою естественную потребность в сладком, больным можно рекомендовать сахарозаменители. К ним предъявляются следующие требования:

1. Приятный сладкий вкус.
2. Безвредность.
3. Отсутствие влияния на углеводный обмен.
4. Хорошая растворимость в воде.
5. Стойкость к кулинарной обработке.

Сахарозаменители разделяют на 2 основные группы: калорийные и бескалорийные. Калорийные подсластители: ксилит, сорбит, фруктоза – дают по 4 ккал/г продукта и их необходимо учитывать в диетах, направленных на снижение массы тела из-за возможного влияния на уровень глюкозы крови. Бескалорийные подсластители: сахарин, аспартам, цикломат, ацесульфам, стевиозид – не влияют на уровень глюкозы.

Ксилит имеет коэффициент сладости 0,5 по отношению к сахарозе и рекомендуется в дозе 0,9 г/кг, что составляет 30–35 г в сутки. Он имеет желчегонное, антикетогенное и слабительное действие. Ксилит может накапливаться в нервной ткани, поэтому его следует принимать на фоне компенсированного диабета.

Сорбит имеет коэффициент сладости 0,5 сахарозы. Он рекомендуется в дозе до 30 г в сутки, имеет антикетогенное, желчегонное действие. В больших дозах может способствовать повышению в крови молочной кислоты.

Коэффициент сладости для фруктозы – 1,5 и рекомендуется для приема по 30–40 г в сутки. Она имеет антикетогенное действие, снижает уровень гликозаминогликанов, способствует синтезу гликогена, уменьшает частоту гипогликемий. При передозировке калорийные подсластители могут давать диспептические явления.

Из некалорийных, синтетических сахарозаменителей наиболее широко используется аспартам (метилловый эфир L-аспартил-L-фенилаланина). По степени сладости аспартам в 200 раз превосходит сахарозу и не имеет побочных действий. Рекомендуется для применения по 20 мг/кг массы в сутки больным сахарным диабетом, беременным, кормящим женщинам и детям.

Из сахарозаменителей растительного происхождения наиболее популярна стевия медовая (*Stevia rebaudiana Bertoni*). Ее родина – Южная Америка. В настоящее время стевию культивируют в Китае, США и Украине. Из растения выделяют гликозид – стевиозид, который в 300 раз слаще сахарозы. Как сахарозаменитель в Украине он применяется в виде порошка из листьев для подслащивания чая, кофе, компота, употребляется в виде пищевой добавки. В Украине из стевии получен пищевой подсластитель сахарол, содержащий до 90 % гликозидов. По качеству он соответствует лучшим зарубежным образцам.

Сахарозаменители не представляют особой ценности для больных сахарным диабетом, поэтому при возможности без них можно обходиться.

Пищевые волокна – частицы растительной пищи, которые не поддаются влиянию пищевых ферментов и не всасываются в органах пищеварения. Они входят в состав продуктов питания, имеют гипогликемизирующий, гипولیпидемический эффект (снижают аппетит, способствуют потере веса), хорошо переносятся больными. Пищевые волокна содержатся в фруктах, особенно яблоках, овощах, хлебе и крупах, жареной картошке, капусте, вареной моркови, репе, консервированном горохе, ржаном хлебе, отрубях.

Пищевые волокна разделяются на две группы:

- 1) водонерастворимые, или истинные (целлюлоза, лигнин), которые ускоряют прохождение пищи по пищевому каналу;
- 2) водорастворимые полисахариды (пектин, гуми, камеди, слизь) замедляют прохождение пищи, обволакивают пищевые вещества, уменьшают доступ к ним ферментов пищеварения.

Пищевые волокна содержатся в продуктах переработки хлебных злаков: темной, непросеянной муке, грубых или обработанных отрубях, овсяной крупе, ржаной муке. Особенно богаты клетчаткой отруби, фасоль, орехи, финики, клубника, смородина, малина, инжир, рябина, чернослив, урюк, изюм, тыква, шавель, айва, лимон, грибы. Пищевые волокна тормозят всасывание глюкозы и липидов в кишечнике, тормозят секрецию кишечинальных гормонов, уменьшают потребность в инсулине, снижают усвояемость энергии рациона, поддерживают чувство насыщения.

Доза пищевых волокон для больных сахарным диабетом составляет 30–40 г в сутки. Рекомендуется, чтобы пищевые волокна на 51 % состояли из овощей, на 40 % – из зерновых продуктов и на 9 % – из фруктов, ягод, грибов.

В клинике рекомендуется использовать препарат, содержащий пищевые волокна – Мукофальк (Фальк Фарма, Германия). В его состав входит скорлупа семян индийского подорожника (*Plantago ovata*). Лишь 50 % препарата подвергаются в организме бактериальному расщеплению. Мукофальк рекомендуется принимать по 1–2 пакетика перед завтраком и употреблять при этом достаточное количество жидкости. Доза препарата может быть увеличена в 2–6 раз. Побочные явления отсутствуют.

Дозированная физическая нагрузка

Дозированная физическая нагрузка стимулирует усвоение глюкозы, уменьшает потребность в инсулине, улучшает микроциркуляцию, снижает массу тела. Систематические физические упражнения повышают толерантность к углеводам, уменьшают дозу сахароснижающих препаратов. Физические нагрузки должны контролироваться состоянием сердечно-сосудистой системы и уровнем гликемии. Основными правилами для назначения физических нагрузок являются:

1. Определение интенсивности и длительности нагрузки.
2. Лучшее время для физических нагрузок – время после завтрака с 10 до 13 часов. При этом необходимо иметь при себе легкоусвояемые углеводы (сок, конфеты, сахар, шоколад, другие сладости) на случай непредвиденной гипогликемии.
3. Под влиянием физической нагрузки необходимо корректировать дозу инсулина.
4. Перед началом дозированной физической нагрузки необходимо определить уровень гликемии и наличие кетонурии. Физические упражнения проводят при

уровне гликемии в пределах 6–13 ммоль/л. При снижении уровня гликемии ниже 6 ммоль/л необходим прием пищи перед упражнениями, а при уровне гликемии свыше 13 ммоль/л необходима коррекция сахароснижающих препаратов.

Необходимо помнить, что физическая нагрузка уменьшает утилизацию кетоновых тел, поэтому при наличии кетоацидоза необходима интенсивная инсулинотерапия.

Инъекцию инсулина необходимо делать не позднее 1 ч до занятий. Перед нагрузкой дозу короткого инсулина необходимо уменьшить. На время длительной физической нагрузки (работа на огороде, в саду, катание на лыжах, коньках) рекомендуется дозу инсулина снизить на 1/3 и проводить гликемический контроль. Необходимо помнить, что риск развития гипогликемии сохраняется в последующие 24–28 часов, что требует тщательного гликемического контроля и снижения дозы инсулина.

Физические нагрузки считаются адекватными, если самочувствие больных и показатели, характеризующие состояние компенсации сахарного диабета, улучшаются.

Пероральные сахароснижающие препараты

Пероральные сахароснижающие препараты применяются преимущественно для лечения сахарного диабета типа 2 (табл. 5.14).

Таблица 5.14

Группы гипогликемизирующих препаратов

№	Группа	Генерация/производные	Препарат
I	Препараты группы сульфонилмочевины	I генерация:	Ацетогексамид (Dimelor) Толбутамид (Orinase) Толазамид (Tolinase) Хлорпропамид (Diabenese)
		II генерация	Глибенкламид (Maninil) Глипизид (Minidiab) Гликвидон (Glucenorm) Гликлазид (Diabeton MR) Глимепирид (Amaryl)
II	Постпрандиальные стимуляторы секреции инсулина	аналоги меглитинида	Репаглинид (Novonorm)
		производные фенилаланина	Натеглинид (Starlix)
III	Бигуаниды		Глюкофаж, Метформин, (Glucophage, Siofor)
IV	Тиазолидиндионы		Розиглитазон (Avandia) Пиоглитазон (Actos)
V	Препараты, замедляющие всасывание углеводов		Акарбоза (Glucobay) Миглитол (Miglitol)

Препараты сульфонилмочевины. Механизм их действия сводится к трём основным направлениям: панкреатическое гипогликемическое действие, внепанкреатический эффект и внепанкреатическое негипогликемическое действие.

Панкреатическое гипогликемическое действие направлено на стимулирование экзocyтoза инсулина инсулиноцитами поджелудочной железы и усиление чувствительности инсулиноцитов к выделению инсулина в ответ на глюкозу. Этот вид гипогликемического действия сульфаниламидов является ведущим. На клеточном уровне препарат сульфонилмочевины контактирует на поверхности β -клеток с рецепторами сульфонилмочевины (SUR_1), а через них влияет на АТФ чувствительные K^+ -каналы (K_{ATP}). После воздействия сульфонилмочевины K_{ATP} -каналы закрываются, уменьшается выход калия из клеток, затем наступает деполяризация мембраны, активируются вольтажзависимые Ca^{2+} -каналы, увеличивается приток Ca^{2+} , а значит, и концентрация цитоплазматического кальция, что и стимулирует экзocyтoз инсулиновых гранул.

Внепанкреатические гипогликемические эффекты препаратов сульфонилмочевины опосредуются через увеличение количества рецепторов к инсулину, усиление транспорта глюкозы внутрь клетки, повышение синтеза гликогена, нормализацию сродства рецепторов к инсулину, уменьшение захвата инсулина в печени, торможение секреции инсулина.

Внепанкреатическое негипогликемическое действие проявляется влиянием на рецепторы к сульфаниламидам SUR_2 в кардиомиоцитах, ингибированием кардиопротекторного механизма. Оно проявляется также диуретическим или антидиуретическим действием, снижением гиперагрегации и гиперадгезивности тромбоцитов.

Показания к применению препаратов сульфонилмочевины: сахарный диабет типа 2 в возрасте свыше 35 лет, при нормальной или повышенной массе тела больного, отсутствие эффекта от диетотерапии, длительность болезни до 15 лет, отсутствие в анамнезе инсулинотерапии.

Противопоказанием к назначению производных сульфонилмочевины является сахарный диабет типа 1, сахарный диабет беременных, диабетический кетоацидоз, диабетическая нефропатия, трофические язвы, гангрены, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания, период лактации, заболевания крови, сопровождающиеся лейкопенией и тромбоцитопенией, заболевания печени и почек с их функциональной недостаточностью.

Производные сульфонилмочевины разделяют на препараты I и II генерации (поколения). Препараты I генерации используются мало. Всего 2–5 % больных сахарным диабетом типа 2 лечатся этими препаратами.

Препараты сульфонилмочевины II генерации более эффективны, малотоксичны, лучше переносятся, а поэтому широко используются в клинической практике. К препаратам сульфаниламидов II поколения относятся глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид, глимепирид (табл. 5.15).

- *Глибенкламид* оказывает сахароснижающее действие около 24 часов. Начало эффекта через 3 часа после приема и максимум действия через 4–6 часов. Препарат связывается белками крови, метаболизируется в печени, выводится

Таблица 5.15

Пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины II генерации

Препараты	Масса таблетки, мг	Суточная доза, мг	Длительность действия
Глибенкламид (Maninil)	1,75; 3,5 и 5	2,5–20	18–24
Глипизид (Minidiab)	5	2,5–20	18–24
Гликвидон (Glurenorm)	30	15–180	8–10
Гликлазид (Diabeton MR)	30	30–120	24
Глимепирид (Amaryl)	2; 3; 4; 6	1–8	24

через почки и кишечник. Поддерживающая доза 0,005–0,015 г. Максимально допустимая суточная доза – 0,02 г. Применение глибенкламида с микронизированным активным веществом (манинил, гликобене) позволило снизить дозу препарата с 0,005 до 0,0035 г и улучшить его резорбционные свойства.

- *Глипизид* проявляет гипогликемизирующий эффект в течение 18–24 часов. Начало действия 1,5–2 часа после приема. Период полувыведения препарата 2,5–3,2 часа. Препарат положительно влияет на дислипидемию и гемореологические свойства крови. Выпускается в таблетках по 0,005 г. Максимально допустимая суточная доза – 0,04 г.
- *Гликвидон* развивает максимальный эффект через 1–2 часа после приема при общей продолжительности действия 8–10 часов. Препарат почти не выводится почками и лишь 5 % его метаболитов выделяется через мочу, а основная часть (95 %) выводится с желчью в кишечник. Поэтому препарат можно назначать и больным с диабетической нефропатией. Препарат выпускается в таблетках по 0,03 г. Максимально допустимая доза – 0,18 г/сут. Для достижения компенсации сахарного диабета достаточно 2–3 таблеток в сутки.
- *Гликлазид* назначается в виде препарата Диабстон MR 30 мг в таблетке по 2–4 таблетки 1 раз в сутки во время завтрака. Он обеспечивает стабильный и эффективный контроль гликемии в течение длительного времени, выравнивает ранний пик секреции инсулина, имеет антиатерогенный эффект, уменьшает риск развития гипогликемических состояний, имеет кардиопротекторное действие.
- *Глимепирид* (Амарил) назначается 1 раз в сутки. Препарат выпускается в таблетках по 2; 3; 4; 6 мг. Клиническая эффективность глимепирида в значительной степени обусловлена его внепанкреатическим действием. Он повышает

чувствительность тканей к инсулину, стимулирует функцию транспортера глюкозы через клеточную мембрану, GLUT-4. Его сахароснижающий эффект является глюкозозависимым.

Постпридиальные стимуляторы секреции инсулина. К ним относится производный карбоаммонбензойной кислоты, аналог метглинида – репаглинид (новоном), а также производный фенилаланина – натеглинид (старликс).

- Препарат *репаглинид* проявляет быстрое и короткое действие. Его сахароснижающий эффект начинается через 10 минут после приема, достигает максимума через 2 часа и сохраняет его в течение 4 часов. Гипогликемизирующий эффект репаглинида напоминает механизм действия производных сульфонилмочевины. Однако он не вызывает прямого экзитолиза инсулина из β -клеток. Стимуляция секреции инсулина является дозозависимой и глюкозозависимой. Показания и противопоказания к применению репаглинида аналогичны сульфаниламидам. Препарат выпускается в таблетках по 0,001, 0,002, 0,003 и 0,004 г, принимается 2–4 раза в день за 1–30 мин. до основных приемов пищи.
- *Натеглинид* (старликс) применяется при диабете типа 2, когда диетотерапия и физические нагрузки неэффективны, и при наличии постпридиальной гипергликемии. Препарат имеет быстрый и короткодействующий сахароснижающий эффект. По механизму действия напоминает производные сульфонилмочевины. Его действие является глюкозозависимым. Выпускается в таблетках по 0,12, 0,18 г. Максимальная суточная доза – 0,54 г. Препарат принимается 3 раза в день за 1–30 мин. до еды.

Бигуаниды

В настоящее время из бигуанидов применяется метформин. Сахароснижающее действие метформина проявляется за счет снижения инсулинорезистентности, увеличения утилизации глюкозы мышцами, печенью и жировой тканью, торможение глюконеогенеза в печени и адсорбции глюкозы и жирных кислот в кишечнике.

Основными показаниями для применения бигуанидов является сахарный диабет типа 2 с ожирением, инсулинорезистентность, аллергия к производным сульфонилмочевины, инсулину. Противопоказаниями к назначению бигуанидов являются кетоацидоз, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний внутренних органов.

- *Метформин* назначается в виде монотерапии или в комбинации с сульфаниламидами или инсулином по 1 таблетке (500, 850, 1000 мг) во время приема пищи 2–3 раза в сутки. Максимальная терапевтическая доза составляет 2,5–3 г.

Тиазолидиндионы

Это новый класс пероральных антидиабетических средств, которые снижают инсулинорезистентность путем улучшения периферической утилизации глюкозы, повышения чувствительности тканей к инсулину. Они выступают как агонисты рецепторов PPAR γ (γ -рецепторы активирования пероксисомальной пролиферации), которые играют важную роль в действии инсулина в жировой ткани, скелетных мыш-

цах и печени. Это приводит к увеличению поступления в клетки глюкозы. При этом повышается секреция инсулина.

Основным показанием к назначению тиазолидинионов является сахарный диабет типа 2 средней тяжести в виде монотерапии или в комбинации с бигуанидами или сульфаниламидами для потенцирования их действия. Противопоказаниями для этой группы препаратов является диабетический кетоацидоз, заболевания печени, сердечная недостаточность.

- Препарат *розиглитазон* выпускается в таблетках по 0,002, 0,004 и 0,008 г. Максимальная суточная доза 0,008 г. Препарат применяется 1–2 раза в день независимо от приема пищи.
- Препарат *тиоглитазон* выпускается в таблетках по 0,015, 0,030 и 0,045 г. Максимальная суточная доза – 0,045 г. Его следует принимать 1 раз в день независимо от приема пищи.

Препараты, замедляющие всасывание углеводов

- Наиболее известным препаратом группы является *акарбоза*. Она представляет собой синтетический псевдополисахарид, который ингибирует альфа-глюкозидазу – группу ферментов тонких кишок, гидролизующих олигосахариды и полисахариды в период пищеварения и этим замедляющих всасывание глюкозы. Конкурентное ингибирование альфа-глюкозидазы акарбозой приводит к сглаживанию постпрандиальной (алиментарной) гликемии.

Показаниями к применению акарбозы является сахарный диабет типа 2 в виде монотерапии при неэффективности диетотерапии и физических упражнений или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином при значительных колебаниях гликемии. Возможно использование акарбозы у больных сахарным диабетом типа 1 старше 18 лет.

Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишок с нарушением пищеварения и всасывания, хроническая почечная недостаточность.

Акарбоза выпускается в таблетках по 0,05; 0,1 г. Максимальная суточная доза – 0,6 г. Препарат назначается 3 раза в день в начале или во время еды.

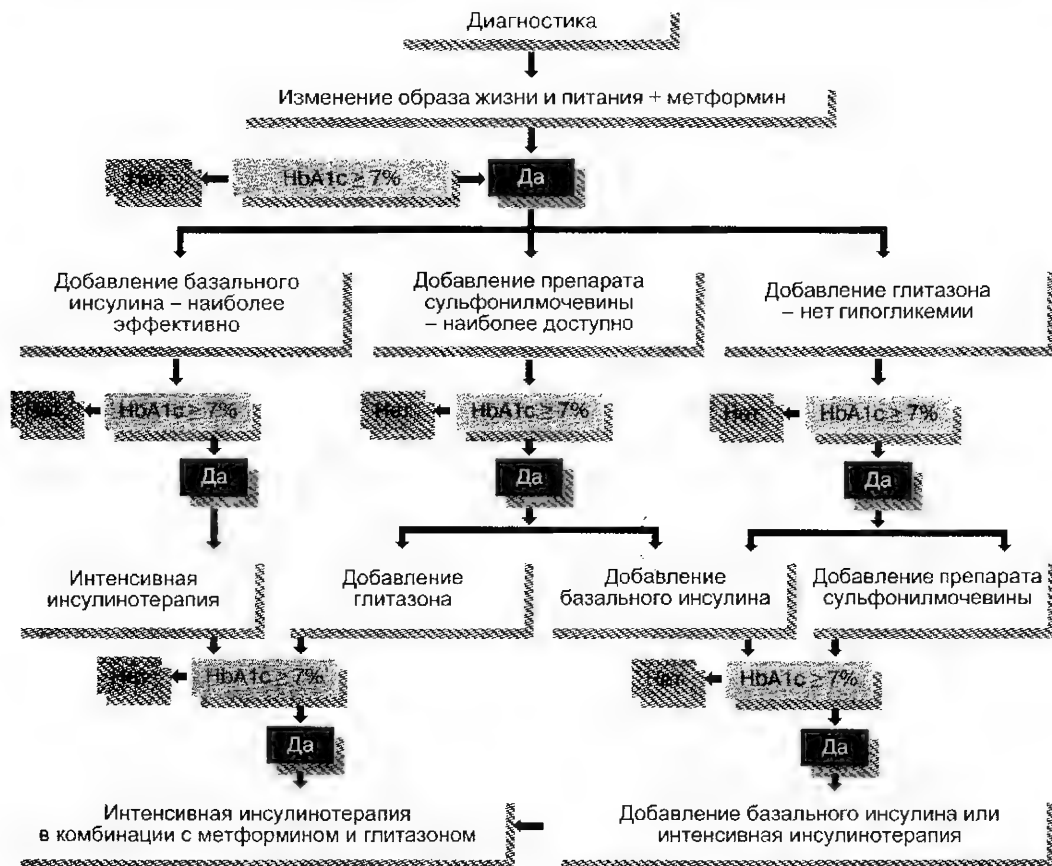
- Другие препараты этой группы – милгитол и гуар-гум – используются реже.

Для выбора перорального сахароснижающего препарата необходимо учитывать индивидуальные данные больного. Кроме того, препарат должен:

- 1) обладать достаточным сахароснижающим действием;
- 2) хорошо переноситься больными;
- 3) экономно расходовать эндогенные запасы инсулина больного;
- 4) сопровождаться минимальным риском развития вторичной сульфамидорезистентности;
- 5) предупреждать или тормозить развитие осложнений диабета и сопутствующих заболеваний.

Алгоритм лечения больных сахарным диабетом типа 2 представлен на схеме 5.5.

Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа.
(Консенсус Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета. *Nathan D. et al, Diabetologia 2006: 49:1711-21*)



Профилактическое лечение сахарного диабета начинается со стадии предиабета (факторов риска), наличия нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболического синдрома. На этой стадии рекомендуются диетотерапия, физические упражнения, метформин и частично тиазолидиндионы. При наличии клинического диабета показано применение препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины, глиниды). С развитием инсулиновой недостаточности показана инсулиноterapia.

На 34-м ежегодном Международном Конгрессе Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (Барселона, 1998) были сообщены результаты UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) – долгосрочного исследования, которое проводилось в 23 лечебных центрах Великой Британии в течение 20 лет. Основной

задачей исследования было выяснить роль компенсации сахарного диабета типа 2 и предупреждение его осложнений, а также имеют ли различные виды терапии (производные сульфонилмочевины, метформин или инсулин) какие-либо преимущества друг перед другом в прогнозе больных сахарным диабетом типа 2. Под наблюдением исследователей находилось 5102 больных сахарным диабетом типа 2. Первые 3 месяца больные находились на диетотерапии. При этом показатели гликемии у 95 % оставались высокими. В последующем 1138 больных получали традиционную терапию и физические нагрузки, а 2729 – интенсивную терапию глибенкламидом, хлорпропамидом (1573 человек) или инсулином (1156 человек). Больные с избыточной массой тела получали метформин (342 человека).

Анализ UKPDS – исследования доказали прямую зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском развития осложнений. Снижение уровня HbA_{1c} на 1 % позволило снизить развитие всех осложнений на 21 %, в том числе катаракты на 24 %, ретинопатии и нефропатии – на 21 %, инфаркта миокарда – на 16 %, инсульта – на 15 %. Смертность, связанная с сахарным диабетом, снижена на 25 %, а общая смертность – на 17 %. Исследование показало, что интенсивная терапия снизила частоту осложнений независимо от вида используемого сахароснижающего препарата. Данное исследование подтвердило прогрессирующий характер сахарного диабета типа 2. Для поддержания адекватного контроля больных часто приходилось заменять пероральные сахароснижающие препараты на инсулинотерапию. Так, в начале исследования инсулинотерапию получали 40 % больных, а через 10–15 лет их доля увеличилась до 70 %.

Интенсивную терапию больных сахарным диабетом типа 2 с использованием пероральных сахароснижающих препаратов, их комбинаций с различным механизмом действия и инсулином следует начинать как можно раньше для достижения главной цели – компенсации диабета с показателями HbA_{1c} не выше 8 %.

Инсулинотерапия. Инсулин является гормональным препаратом белкового происхождения. Многие годы источником промышленного производства инсулина была поджелудочная железа свиней и крупного рогатого скота. Сегодня используется биосинтетический (рекомбинантный) метод производства человеческого инсулина. Технология генноинженерного производства инсулина предусматривает использование генома человека, обезьяны или кишечной палочки. Препараты человеческого инсулина по реализации составляют около 94 %, в то время как препараты животного происхождения – всего 6 %. Использование инсулинов различного происхождения показало, что существенных клинических отличий между человеческим инсулином и высококачественным монокомпонентным свиным инсулином нет.

С целью создания оптимального фармакокинетического профиля введенного инсулина, соответствующего физиологическим ритмам секреции гормона человека, разрабатываются так называемые аналоги инсулина. Многие фармацевтические фирмы добиваются этого путем точечного мутагенеза отдельных аминокислот, что меняет свойства молекулы инсулина.

Инсулин является единственным гормоном, снижающим уровень глюкозы в крови. Свое влияние на метаболизм углеводов инсулин оказывает путем:



Рис. 5.13. Ребенок 3-х лет до инсулинотерапии, вес – 6,8 кг, 15 декабря 1922 года.
(Из книги M. Bliss "The Discovery of Insulin", Canada McClelland Stewart Inc. 1982)



Рис. 5.14. Тот же ребенок после инсулинотерапии, вес – 13 кг 15 февраля 1923 года

- стимуляции превращения глюкозы в гликоген в печени;
- повышения захвата и утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью;
- подавления образования глюкозы из жиров и белков в печени (см. эффект инсулина на рис. 5.13, 5.14).

Кроме того, инсулин повышает синтез белка и липидов, тормозит их распад. Он осуществляет свой эффект путем связывания со специфическим рецептором. Перенос глюкозы в клетку осуществляется специальным белком-переносчиком ГЛЮТ-4 при участии инсулина.

Сегодня в мире насчитывается более 200 коммерческих препаратов инсулина. Они отличаются между собой клинико-фармакологическими характеристиками, продолжительностью действия, степенью очистки. Около 85 % препаратов инсулина производится ведущими фармацевтическими компаниями мира: Элай Лилли (США), Ново Нордиск (Дания), Санофи Авентис (Франция). Промышленное производство инсулина в Украине началось в 1999 году на заводе "Индар".

Качество инсулина зависит от его вида и от степени очистки, которая выражается в *ppm* (*particles per million*) – количестве частичек примесей на 1 млн частичек инсулина. Современные технологии позволяют получить высокоочищенные монокомпонентные инсулины, в которых примесей мало. Согласно требованиям Европейской фармакопеи, *ppm* для монокомпонентных инсулинов должно быть менее 10. Кроме того, рН препаратов инсулина должно быть нейтральным.

Препараты инсулина считаются качественными, если они:

- человеческие или свиные;
- монокомпонентные по степени очистки;
- имеют нейтральный рН;
- допускают смешивания препаратов разной продолжительности действия в одном шприце.

В зависимости от длительности действия инсулины делятся на 4 группы (табл. 5.16).

Таблица 5.16

Характеристика основных препаратов инсулина

Препараты инсулина ультракороткого действия (начало действия 5–15 мин., максимум 40 мин., продолжительность 3–5 часов)		
Название препарата	Вид инсулина	Страна
Insulin Humalog (Insulin Lispro)	Human analog (recombinant)	Lilly, USA
Novorapid penfill (Insulin Aspart)	Human analog (recombinant)	Novo Nordisk, Denmark
Insulin Epaidra (Insulin Glulisin)	Human analog (recombinant)	Sanofi – Aventis
Препараты инсулина короткого действия (начало действия 30 мин., максимум 1–3 час., продолжительность 6–8 часов)		
Actrapid HM penfill	Human	Novo Nordisk, Denmark
Regular Humulin	Human	Lilly, USA
Humodar R	Human	Indar, Ukraine
Farmasulin H	Human	Farmac, Ukraine
Препараты инсулина средней продолжительности действия (начало действия 1–1,5 часа, максимум 4–10 часов, продолжительность 18–20 часов)		
NPH Humulin	Human	Lilly, USA
Protaphan HM	Human	Novo Nordisk, Denmark
Humodar B	Human	Indar, Ukraine
Farmasulin H–NP	Human	Farmac, Ukraine
Препараты инсулина длительного действия (начало действия 3–4 часа, максимум 8–18 часов, продолжительность 24–28 часов)		
Ultralente Humulin	Human	Lilly, USA
Ultratard HM	Human	Novo Nordisk, Denmark
Insulin Lantus (Glargine)	Human analog (recombinant)	Sanofi – Aventis
Levemir penfill (Detemir)	Human analog (recombinant)	Novo Nordisk, Denmark
Смеси инсулинов (препараты двухфазного действия)		
Humulin 30/70; 50/50 (% regular + %NPH)	Human	Lilly, USA
Mixtard 30 HM	Human	Novo Nordisk, Denmark
Humodar K–15; K–25; K–50	Human	Indar, Ukraine
Farmasulin H–30/70	Human	Farmac, Ukraine
Wosulin 30/70	Human	Wochardt Ltd., India
Novomix 30 penfill (Insulin aspart)	Human analog	Novo Nordisk, Denmark

Для назначения инсулина необходимо:

- определить показания к инсулинотерапии;
- выбрать необходимый препарат инсулина;
- определить режим инсулинотерапии и время инъекций;
- высчитать дозу;
- провести пробу на чувствительность;
- определить гликемический и глюкозурический профиль;
- коррегировать дозу под контролем гликемии;
- оценить эффективность лечения.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ в клинической практике применяется единая концентрация инсулина U – 100 (100 ЕД/мл). Для этого необходимо применять соответствующий шприц, градуированный на данную концентрацию.

Показания к инсулинотерапии:

1. Сахарный диабет тип 1 независимо от возраста.
2. Кетоацидоз и диабетическая кома независимо от типа сахарного диабета.
3. Сахарный диабет тип 2 при неэффективности диетотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов.
4. Сахарный диабет тип 2 при значительной потере массы тела любого происхождения.
5. Воспалительные или инфекционные заболевания.
6. Беременность, роды, кормление грудью.
7. Хирургические вмешательства.
8. Тяжелые поражения печени и почек с нарушением их функций.

Единственным противопоказанием к введению инсулина является выраженная аллергия на инсулин.

Расчёт суточной потребности в инсулине. Суточную потребность в инсулине рассчитывают на 1 кг “идеальной” массы больного. Доза инсулина колеблется в пределах 0,3–0,8 ЕД/кг в сутки. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом типа 1 доза инсулина составляет 0,3–0,5 ЕД/кг в сутки. При декомпенсации сахарного диабета у больных с тяжелым течением заболевания и практически отсутствием эндогенной секреции инсулина потребность в нём составляет 0,7–0,8 ЕД/кг. При наличии устойчивой компенсации сахарного диабета потребность в инсулине снижается до 0,4–0,5 ЕД/кг. Общая суточная доза инсулина составляет 40–45 ЕД.

Коррекция дозы инсулина проводится с помощью хлебных единиц (ХЕ).

Обычно в физиологических условиях базальная секреция инсулина составляет около 1 ЕД за час. Во время приема пищи необходима еще дополнительная (болюсная) секреция инсулина. Она составляет около 1–2 ЕД инсулина на каждую съеденную ХЕ. Известно, что 1 ЕД инсулина короткого действия снижает уровень гликемии на 2 ммоль/л – “правило тридцатки” (на 30 мг/дл). Поэтому дополнительно к базальной дозе инсулина необходимо ввести 2 ЕД инсулина на 1 ХЕ. При расчете дозы инсулина обычно назначают 1,5–2 ЕД на 1 ХЕ утром, в обед – 1 ЕД на 1 ХЕ и вечером – 1–1,5 на 1 ХЕ.

В связи с высокой чувствительностью детей к инсулину при впервые выявленном диабете ребенку до 1 года назначают 0,1–0,125 ЕД/кг, в 1–3 года соответственно 0,15–0,17 ЕД/кг и после 3 лет – 0,2–0,5 ЕД/кг в сутки. При наличии кетоацидоза доза инсулина увеличивается до 1,25–1,5 ЕД/кг, а при коме 2 ЕД/кг.

Эффективность инсулинотерапии зависит от правильности выполнения инъекций инсулина. Обычно ежедневные инъекции инсулина делают подкожно. Для этого кожу берут в складку и вводят иглу на всю глубину под углом 45°. Инъекции делают одноразовыми пластиковыми шприцами.

Для введения инсулина используются специальные устройства – шприц-ручки, которые значительно облегчают процедуру инъекции. Это устройство имитирует авторучку, где вместо резервуара с чернилами находится специальный резервуар (патрон, пенфил, картридж) с инсулином.

В настоящее время используются следующие ручки: NovoPen (Novo Nordisk, Denmark), Huma Pen (Lilly, USA), Opti Pen (Sanofi – Aventis), Auto Pen, Dar Pen (Индар, Украина) (рис. 5.15).

Обычно патроны или картриджи содержат 1,5–3 мл инсулина с концентрацией 100 ЕД в 1 мл. Больным рекомендуется иметь 2 шприц-ручки – одну для инсулина короткого действия, другую – для инсулина пролонгированного действия.

Препарат при смешивании инсулина короткого и пролонгированного действия предпочтительно использовать одной фирмы-производителя. Первым в шприц набирать инсулин короткого действия. Флакон с непрозрачным инсулином пролонгированного действия раскатывают между ладонями для равномерного распределения суспензии.

Препараты инсулина должны храниться при температуре 2–8°C в холодильнике до истечения срока хранения, указанного на упаковке, а при комнатной температуре 25 °C – до 6 недель.

В лечении сахарного диабета первостепенное значение имеет мониторинг метаболического состояния. Под идеальным контролем сахарного диабета понимают ежедневное, а у некоторых больных – несколько раз в день определение уровней глюкозы крови (гликемический профиль) и соответствующую коррекцию дозы инсулина. Больной диабетом должен самостоятельно это выполнять и адекватно оценивать. Самоконтроль – важнейшая часть лечения сахарного диабета. Экспресс-определение глюкозы в крови проводится с помощью портативных приборов – глюкометров.

Режимы инсулинотерапии. Заместительная инсулинотерапия у больных сахарным диабетом должна имитировать секрецию инсулина в физиологических условиях.

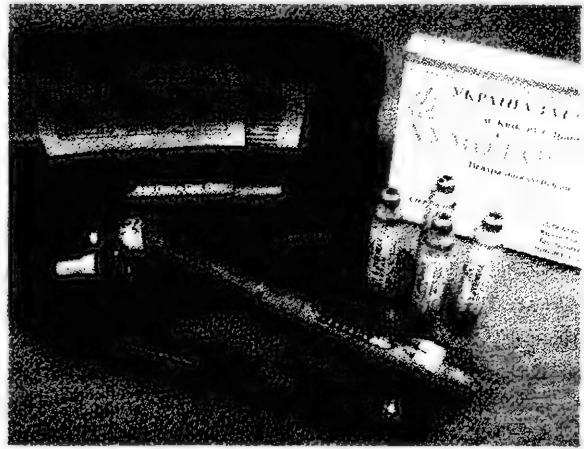


Рис. 5.15. Шприц-ручки “Dar Pen” для введения инсулина ЗАО “Индар”, Украина.

Для этого необходимо использовать препараты инсулина различной продолжительности действия, увеличивать количество инъекций. Больной с помощью врача должен поддерживать равновесие между введенным инсулином и потребностью в нем, которая определяется питанием и физической активностью.

Сегодня используется два основных режима инсулинотерапии: традиционный (обычный) и интенсифицированный (интенсивный, гибкий).

При традиционной инсулинотерапии отсутствует гибкая зависимость дозы инсулина от уровня глюкозы крови. Диета и физическая активность подгоняются под схему инсулинотерапии. При этой схеме инсулинотерапии используются пролонгированные препараты, которые уменьшают количество инъекций. В данном случае 2/3 суточной дозы назначается на утро перед завтраком и 1/3 вечером перед ужином.

Характерные особенности традиционной инсулинотерапии:

- частое использование препаратов инсулина пролонгированного действия;
- инсулин короткого действия используют в небольших дозах;
- прием пищи “подгоняют” под пики действия инсулинов;
- количество приемов пищи не менее 5–6 раз в сутки;
- суточную дозу инсулина вводят в 1–2 инъекциях;
- режим традиционной инсулинотерапии используют у больных с небольшой потребностью в инсулине.

Интенсифицированная инсулинотерапия имитирует физиологическую секрецию инсулина в течение суток. В основу метода положен “базис-болюсный” принцип, когда на ночь вводят базисную (базальную) дозу пролонгированного инсулина (соотношение 50 % на 50 % или 40 % на 60 %), а болюсные дозы вводят в виде инсулинов короткого действия перед каждым приемом пищи в зависимости от количества употребляемых углеводов. Такой режим позволяет поддерживать состояние компенсации сахарного диабета в течение длительного времени. Инсулины средней продолжительности действия необходимо вводить 2 раза в день (табл. 5.17).

Таблица 5.17

Ориентировочные схемы интенсифицированной инсулинотерапии

Препараты инсулина*	Завтрак	Обед	Ужин	На ночь
Lispro, Aspart, Glulisin	6 ЕД	8 ЕД	6 ЕД	–
Protaphan HM; NPH, Humodar B	10 ЕД	–	–	8 ЕД
Actrapid HM, Humulin R, Humodar R	10 ЕД	8 ЕД	9 ЕД	–
Protaphan HM, NPK, Humodar B	12 ЕД	–	–	10 ЕД
Actrapid HM, Humulin R, Humodar R	6 ЕД	8 ЕД	6 ЕД	–
Ultratard HM, Glargine	–	–	–	18 ЕД

* Приводятся три варианта комбинирования препаратов.

Характерные особенности интенсифицированной инсулинотерапии:

- назначается при потребности в большой дозе инсулина;
- чаще вводят инсулин короткого действия;
- количество инъекций инсулина в сутки не менее 3–4;
- инсулин длительного действия используют в небольших дозах и в виде базальной инъекции;
- основу метода составляет естественный ритм секреции инсулина;
- инъекции инсулина подгоняют под время приёма пищи, а не наоборот.

При декомпенсации сахарного диабета, кетоацидозе используется режим интенсифицированной инсулинотерапии.

Для успешного проведения интенсивной инсулинотерапии больной должен быть обеспечен инсулином и средствами его введения, средствами самоконтроля. Для оценки уровня гликемии в течении суток может использоваться аппарат Medtronic MiniMed (США) системы CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) для многократового мониторинга уровня глюкозы в крови (рис 5.16, 5.17).

Пациент должен быть обучен и мотивирован к проведению интенсивной инсулинотерапии. Основными показаниями для интенсивной инсулинотерапии является впервые выявленный сахарный диабет, состояние кетоза и кетоацидоза, тяжёлое течение сахарного диабета, беременность на фоне сахарного диабета.



Рис. 5.16. Система постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови



Рис. 5.17. Монитор глюкозы компании Medtronic (модель 7102).

Преимущества интенсифицированной инсулинотерапии доказано в исследованиях, проведенных под эгидой Американской Диабетической Ассоциации (*DCCT – the Diabetes Control and Complications Trial*).

Интенсивная инсулинотерапия и снижение уровня глюкозы крови на 10 % уменьшает риск развития ретинопатии – на 56 %, нейропатии – на 41 %, нефропатии – на 31 %. При этом увеличивается риск развития тяжелых гипогликемий в 3 раза.

Наиболее удобным и современным методом интенсивной инсулинотерапии является непрерывное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы (дозатора). Более 200 тыс. пациентов в США и более 100 тыс. пациентов в Европе применяют помпы. С этой целью успешно применяются помпы (дозаторы) компании Медтроник МиниМед серии «Парадигма».

В помпах обычно используются инсулин ультракороткого или короткого действия. Помпа программирует различные базальные скорости введения инсулина в малых дозах, что важно для маленьких детей с низкой потребностью в инсулине.

При этом предотвращается депоинирование инсулина в подкожной клетчатке, снижается риск развития гипогликемии, позволяет пациенту вести более свободный образ жизни, существенно улучшает её качество.

При тяжёлом и лабильном течении сахарного диабета используется система постоянного мониторинга за уровнем глюкозы, CGMS (*Continuous Glucose Monitoring System*): глюкозный сенсор передаёт информацию о содержании глюкозы в течение 2–3-х дней и на этой базе строится соответствующий график (так называемый гликемический график), который даёт возможность оценить влияние лечения и режима на течение диабета.

Осложнения инсулинотерапии. Наиболее характерными осложнениями инсулинотерапии являются иммунологические реакции и состояния, связанные с гормональным действием инсулина.

На развитие иммунологических реакций оказывают влияние различные факторы: вид препарата инсулина и степень его очистки, агрегатное состояние (раствор или суспензия), pH среды, способ введения, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность, возраст больного.

1. Местная и генерализованная форма аллергических реакций. Местные реакции наблюдаются в начале инсулинотерапии и сопровождаются покраснением на месте инъекции, зудом, болезненным затвердением. Местная аллергическая реакция подразделяется на два типа: реакцию немедленную, наступающую через 15–30 минут после инъекции, и замедленную, развивающуюся через 24–30 часов.

Генерализованная форма аллергии проявляется папулёзной сыпью, зудом кожи, эрозивными поражениями слизистых оболочек (рта, носа, глаз), тошнотой, рвотой, повышением температуры тела, ознобом, полиартралгией, бронхоспазмом, эозинофилией. Тяжёлым проявлением аллергической реакции на инсулин является анафилактический шок с расстройством сердечной деятельности и дыхания.

Поэтому для выявления аллергии к инсулину рекомендуют проводить внутрикожную пробу. Для этого внутрикожно в область медиальной поверхности предплечья вводится 0,4 ЕД инсулина, разведенного в 0,2 мл физиологического раствора.

2. *Липодистрофия* проявляется атрофией или гипертрофией подкожной клетчатки в местах введения инсулина. Важную роль в её развитии играют иммунные механизмы. Для профилактики липодистрофий необходимо регулярно менять место инъекций, использовать острые иглы, вводить инсулин глубоко под кожу.

3. *Инсулинорезистентность* связана с образованием антител к инсулину. Состояние инсулинорезистентности можно предполагать, когда суточная доза инсулина превышает 1,5 ЕД/кг. Для лечения необходимо менять инсулин на высокоочищенные, монокомпонентные препараты, назначать глюкокортикоиды.

4. *Осложнением* инсулинотерапии, связанным с гормональным действием инсулина, является прежде всего *гипогликемия*. Она развивается вследствие неадекватной дозы инсулина, нарушения режима питания и физических нагрузок. Развивается быстро, проявляется слабостью, чувством голода, потливостью, судорогами. Первая помощь при гипогликемии – приём сладкого чая или внутривенное введение глюкозы.

5. *Синдром Сомоджи* (синдром хронической передозировки инсулина) характеризуется значительным повышением гликемии после гипогликемической реакции, вызванной введением инсулина, увеличением количества контринсулярных гормонов, прибавкой веса. При подозрении на этот синдром (если гипогликемия была в ночное время) необходимо вечернюю дозу инсулина уменьшить на 10–20 %. При этом необходим тщательный контроль уровня глюкозы.

6. *Инсулиновые отеки* наблюдаются у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета после начала инсулинотерапии. Главной причиной отеков является прямое влияние инсулина на почки и увеличение реабсорбции натрия.

7. *Инсулиновая пресбиопия* (нарушение рефракции) обусловлена значительным снижением уровня гликемии в начале инсулинотерапии. Колебания гликемии при лабильном диабете приводят к нарушению рефракции, аккомодации, изменениям физических свойств хрусталика.

Перспективные методы инсулинотерапии. Одним из перспективных методов инсулинотерапии является ингаляционная система введения инсулина. С этой целью используется препарат в порошковой (Aventis, Pfizer) или жидкой (NovoNordisk) аэрозольной форме.

Сухая порошковая смесь состоит из инсулина на 60 %, маннитола, глицина и цитрата натрия. Для дисперсии инсулинового порошка используется сжатый воздух. Поступление вдыхаемого жидкого аэрозоля инсулина в легкие обеспечивается ингаляционной системой AERX iDMS, которая обеспечивает дозирование инсулина как при подкожных введениях и соответствует той же дозе. Ингаляционный инсулин вводится непосредственно перед приемом пищи в соответствующих дозах.

Инсулиновый насос представляет собой небольшой прибор для непрерывного введения инсулина, который программируется в зависимости от приема пищи, физических нагрузок, графика работы. В приборе отсутствует обратная связь как в биостаторе. Инсулин поступает из резервуара насоса под кожу или в брюшную полость через катетер. Обычно используют инсулин короткого действия.

5.8. ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Осложнения сахарного диабета бывают острые и хронические. К острым осложнениям сахарного диабета относятся неотложные (коматозные) состояния: диабетический кетоз, кетоацидоз (кетоацидотическая кома), гиперосмолярная (некетонемическая) кома, молочнокислый ацидоз и кома, гипогликемическая кома.

К хроническим осложнениям сахарного диабета относятся диабетическая ретинопатия, нефропатия, нейропатия и поражения других органов и систем.

5.8.1. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

К ним относятся кетоацидоз и различные виды коматозных состояний.

Различают три вида ком:

- гиперкетонемическая (кетоацидотическая), сочетающаяся с абсолютной инсулиновой недостаточностью, кетоацидозом;
- гиперосмолярная – умеренная недостаточность инсулина, приводящая к гипергликемической некетоацидотической коме;
- лактатацидотическая кома, протекающая с резко выраженной гипоксией, сердечно-сосудистым шоком (таблицы 5.18, 5.19).

Кетоацидотическая кома. Диабетический кетоз и кетоацидоз – состояния, характеризующиеся выраженной декомпенсацией диабета, и, если вовремя не устранить недостаток инсулина и причины, способствующие повышенному липолизу и кетогенезу, патологический процесс, прогрессируя, приведет к развитию кетоацидотической комы.

Этиология:

- Несвоевременная диагностика сахарного диабета, особенно типа 1.
- Нарушение режима лечения:
 - пропуск или самовольная отмена инсулина пациентами;
 - ошибка в назначении или введении инсулина;
 - введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина.
- Недостаточный контроль уровня глюкозы крови.
- Интеркуррентные инфекции, острые воспалительные процессы, обострения хронических заболеваний.
- Неправильное инсулинолечение по показаниям при длительно текущем сахарном диабете типа 2.
- Хирургические вмешательства и травмы.
- Беременность.
- Длительная терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, диуретиками, половыми гормонами и т. д.).

Патогенез. Основные патогенетические звенья дефицита инсулина:

- понижение утилизации глюкозы тканями, снижение проницаемости клеточных мембран для глюкозы, процессов окисления и энергетического использования клеткой;
- нарушение синтеза гликогена в печени, которое ведёт к жировой инфильтрации;
- усиление распада гликогена, компенсаторное образование глюкозы из углеводов – белков и жиров (глюконеогенез);

Таблица 5.18

Клинические критерии дифференциальной диагностики различных ком при сахарном диабете

Показатель	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактацидотическая кома	Гипогликемическая кома
Возраст	Любой, чаще молодой	Чаще пожилой	Пожилой	Любой
Развитие комы	Постепенное (3–4 дня), возможно 10–12 часов	Постепенное (10–12 дней)	Чаще быстрое	Быстрое
Анамнез	Впервые выявленный диабет или диагноз неизвестен, течение диабета лабильное СД тип 1	Впервые выявленный диабет или СД тип 2	СД тип 2 в сочетании с заболеваниями, сопровождающимися гипоксией	Чаще СД тип 1, лечение инсулином
Дыхание	Типа Куссмауля	Частое поверхностное	Типа Куссмауля	Нормальное или учащенное слегка
Состояние кожи	Сухость, снижение тургора	Сухость, снижение тургора резко выражено	Сухость	Кожа влажная
Тонус глазных яблок	Понижен	Резко понижен	Слегка понижен	Повышен
АД	Снижено, значительно снижено	Значительно снижено, коллапс	Значительно снижено, коллапс	Нормальное
Запах ацетона изо рта	Резко выражен	Отсутствует или небольшой	Отсутствует	Отсутствует
Пульс	Учащенный	Учащенный, мягкий	Учащенный, мягкий	Учащенный
Клинические признаки дегидратации	Достаточно выражены	Резко выражены	Выражены незначительно	Отсутствуют
Суточный диурез	Полиурия	Полиурия, переходящая в олигурию	Олигурия, анурия	Нормальный

Таблица 5.19

**Лабораторные критерии дифференциальной
диагностики ком при сахарном диабете**

Показатель	Кома			
	Кетоацидотическая	Гипер-осмолярная	Лактацици-дотическая	Гипоглике-мическая
Гликемия	Повышенная	Резко повышенная	Норма или умеренно повышенная	Резко снижена
Кетонемия	Резко повышена	Норма	Норма или умеренно повышенная	В норме
pH и бикарбонаты крови	Снижены	Норма или умеренно снижены	Резко снижены	В норме
Мочевина крови	Норма или значительно повышена	Повышена	Умеренно или значительно повышена	В норме
Лактат крови	Умеренно повышен	Норма или умеренно повышен	Резко повышен	В норме
Объем циркулирующей крови	Резко снижен	Резко снижен	Норма или умеренно снижен	В норме
Содержание Na ⁺ в сыворотке	Норма или умеренно повышен	Резко повышен	В норме	В норме
Содержание K ⁺ в сыворотке	Норма или снижено	Умеренно снижено	В норме	В норме
Осмолярность плазмы	Повышена	Повышена значительно	В норме или умеренно повышена	В норме

- выраженная гипергликемия ведёт к увеличению осмотического диуреза, дегидратации, потере электролитов (K^+ , Na^+ , фосфаты);
- уменьшение ОЦК вызывает компенсаторную гиперпродукцию контринсулярных гормонов, обладающих жиромобилизирующим действием (катехоламины, СТГ, АКТГ);
- гиперпродукция основного гормонального антагониста инсулина – глюкагона;
- усиление липолиза.

Клиника. Кома развивается постепенно, в течение нескольких часов и даже дней, на фоне прогрессирующей декомпенсации диабета. Развернутой клинике диабетической комы предшествует более или менее длительный продромальный период с утомляемостью, слабостью, усилением жажды и увеличением количества мочи, сильными головными болями, головокружением, звоном в ушах.

Ранее повышенный аппетит сменяется анорексией, появляется тошнота, возможен понос или запор. Иногда наблюдается нервное возбуждение, бессонница, которые быстро сменяются вялостью, апатией, сонливостью. При осмотре таких больных обращают на себя внимание их заторможенность, вялость, адинамия, сухость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, кожа на ощупь холодная, нередко с фурункулёзом, расчесами, ксантоматозом. Лицо бледное, кожа щек, лба, подбородка красно-розового цвета (диабетический рubeоз). Язык сухой, обложен коричневым налетом, запах ацетона изо рта. Тонус мышц и глазных яблок снижен, пульс частый, артериальное давление снижается, тоны сердца приглушены, возможна аритмия (экстрасистолия, мерцательная аритмия, трепетание предсердий). Дыхание становится редким и шумным – “шумное” дыхание Куссмауля. В начальной стадии уже развившейся диабетической комы иногда отмечается двигательное беспокойство. Больной мечется, его мучают головная боль, позывы на рвоту, острая боль в эпигастрии или по всему животу.

Возможны клонические судороги. Различают 4 стадии нарушения сознания при диабетической коме:

- оглушенность (больной заторможен, сознание спутано);
- сонливость (больной легко засыпает, но может односложно отвечать на вопросы);
- сопор (больной находится в состоянии глубокого сна, выходя из него только под действием сильных раздражителей);
- кома (полная потеря сознания).

В зависимости от преобладания той или иной клинической симптоматики различают 4 формы кетоацидотической комы (абдоминальная, кардиоваскулярная, почечная, энцефалопатическая).

Абдоминальная форма проявляется диспептическими явлениями, сильной болью в животе с напряжением брюшных мышц. Иногда боль бывает опоясывающей, сопровождается рвотой. Нейтрофильный лейкоцитоз при этом может наводить на ложную мысль об остром аппендиците, гнойном перитоните.

Происходящее можно объяснить токсическим раздражением нервных узлов и сплетений брюшной полости, мелкими кровоизлияниями или спазмом сосудов брю-

шины. Не исключено, что выраженное обезвоживание приводит к асептическому серозному перитониту.

Кардиоваскулярная форма проявляется сосудным коллапсом. Артериальное и венозное давление падает, приток крови к сердцу значительно уменьшается, снижаются ударный и минутный объёмы. Основными причинами коллапса являются уменьшение объёма циркулирующей крови вследствие дегидратации и резкое снижение тонуса сосудов вплоть до пареза в результате токсического воздействия продуктов нарушенного обмена веществ. В основном страдает коронарное кровообращение, возникают стеноангинозные боли, иногда инфаркт миокарда. При сопутствующем атеросклерозе коронарных артерий и других хронических заболеваниях сердца развивается острая сердечная недостаточность с клинической картиной сердечной астмы и отёка лёгких. Из нарушений ритма часты экстрасистолия, мерцательная аритмия, трепетание предсердий. По мере выведения больных из комы ритм сердца восстанавливается.

Почечная форма сопровождается:

- появлением белка, форменных элементов, цилиндров в моче;
- повышением мочевины и остаточного азота в крови в результате распада белка и острой недостаточности почек;
- гипоизостенурией в связи с падением фильтрационной способности почек;
- анурией в связи с падением артериального давления.

Редко бывает ложная почечная колика, исчезающая при излечении комы.

Энцефалопатическая форма чаще наблюдается у лиц пожилого возраста, у которых мозговые сосуды атеросклеротически изменены. Мозговые явления при коме обусловлены глубокими нарушениями функций мозга из-за интоксикации, периваскулярного отёка, стаза крови в сосудах мозга, отёка мозга и мелкоочаговых кровоизлияний. Клиника напоминает геморрагический инсульт, который и сам по себе может обуславливать возникновение диабетической комы. Энцефалопатическая форма гиперкетонемической комы в большинстве своём является исходом диабетической комы. Она отличается глубокими нарушениями функций головного мозга, в том числе продолговатого: зрачки сужены, корневальные рефлексы отсутствуют, дыхание Куссмауля переходит в поверхностное, артериальное давление прогрессивно снижается. Исход этой формы, как правило, летальный.

Диагностика гиперкетонемической комы состоит из характерных клинических признаков и лабораторных показателей. Уровень гликемии повышается до 30 ммоль/л и выше, однако кома может развиваться и при относительно невысокой гипергликемии (18–20 ммоль/л), глюкозурия составляет 40–60 г/л, кроме того, лабораторно отмечается гиперкетонемия (ацетонурия ++++), нейтрофильный лейкоцитоз (до $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$), признаки сгущения крови. Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете приведена в табл. 5.18, 5.19, 5.20.

Лечение. Поскольку кетоз, кетоацидоз и гиперкетонемическая кома – это степень выраженности одного и того же процесса, то и интенсивность лечения зависит от стадии его развития.

Устранение кетоза сводится к устранению причин, спровоцировавших кетоз, ограничению в рационе жиров, назначению щелочного питья. Рекомендуются приём препаратов метионина, эссенциале, энтеросорбентов. Если все же кетоз не устраняется,

назначают дополнительные инъекции инсулина короткого действия внутримышечно. Госпитализация не обязательна.

Диабетический кетоацидоз – состояние, требующее немедленной медицинской помощи. Запоздалая госпитализация и поздно начатое лечение значительно снижают его эффективность, predisполагают к возникновению различных осложнений.

Общая схема лечения кетоацидотической комы включает:

- ликвидацию инсулиновой недостаточности, нормализацию углеводного обмена и угнетение образования кетоновых тел;
- оптимально быструю регидратацию организма с целью восполнения объема циркулирующей крови и подъема артериального давления;
- восстановление нормального вне- и внутриклеточного состава электролитов;
- восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме;
- восстановление нормального кислотно-основного состояния;
- диагностику и лечение патологических состояний, вызвавших диабетическую кому (инфекции и др.);
- проведение мероприятий, направленных на восстановление и поддержание функций внутренних органов (сердца, почек, легких и др.).

Лечение гиперкетонемической комы необходимо проводить уже на догоспитальном этапе в виде внутривенных инфузий изотонического раствора хлорида натрия (0,9 %), физиологический раствор.

Для борьбы с коллапсом при диабетической коме не следует применять катехоламины, в связи с их контринсулярным действием и выраженной стимулирующей секреции глюкагона.

Госпитальный этап лечения должен начинаться с катетеризации мочевого пузыря, введения зонда в желудок с целью предотвращения рвоты и аспирации, которая может возникнуть в результате атонии желудка; кроме того, устанавливается постоянный венозный микрокатетер.

Инсулинотерапию начинают одновременно с регидратацией. В настоящее время во всех странах мира для этих целей применяют метод малых (физиологических) доз инсулина. Назначают инсулины короткого действия 0,3 ЕД/кг (10–20 ЕД) массы тела в/в струйно на 5–10 мл физиологического раствора, однократно без учета исходной гликемии. Это позволяет ингибировать глюконеогенез и кетогенез, а также способствует утилизации глюкозы и кетокислот. В дальнейшем устанавливается постоянная внутривенная инфузия небольших доз инсулина короткого действия из расчета 0,1 ЕД/кг в час (6–10 ЕД). Надо помнить, что состояние кетоацидоза характеризуется выраженной инсулинорезистентностью периферических тканей и в связи с этим доза инсулина, необходимого для выведения больного из коматозного состояния, может оказаться высокой и значительно превышать обычные дозы инсулина, необходимого больному до и после кетоацидоза.

Для простоты контроля дозы вводимого инсулина готовят раствор в 250 мл 0,9 % р-ра хлорида натрия 25 ЕД инсулина, причем перед началом инфузии 50 мл данного раствора инсулина пропускают через инфузионную систему, чем достигается полная сорбция поверхности трубок системы инсулином.

Контроль гликемии, электролитов крови и глюкозурии с кетонурией осуществляется каждые 30–60 минут. При отсутствии эффекта через час после инфузии (уровень гликемии не снизился на 10 % от исходного) необходимо повторить внутривенное струйное введение 10 ЕД инсулина и продолжать в/в инфузию с той же скоростью. Если в течение 2–3 часов после инсулинотерапии уровень гликемии не снижается, вдвое увеличивается доза вводимого инсулина (12–20 ЕД/час). Скорость снижения гликемии – не более 5,5 ммоль/л в час. После снижения глюкозы до 14,0–13,0 ммоль/л регидратацию проводят 5 % раствором глюкозы для поддержания уровня гликемии. Интенсивная инсулинотерапия продолжается вплоть до нормализации рН и ликвидации кетоацидоза. Затем переходят на подкожное введение инсулина по 4–6 ЕД каждые 2 часа. После стабилизации гликемии на уровне 10–12 ммоль/л, нормализации кислотно-щелочного равновесия, восстановления сознания и стабилизации артериального давления, в дополнение к инсулину короткого действия возможно введение инсулина средней продолжительности действия подкожно 2 раза в сутки, в качестве так называемой базисной терапии.

Регидратация и восстановление электролитного баланса. Как отмечалось выше, в первые 2–3 часа вводится 2 л изотонического раствора (0,9 % раствор хлорида натрия). После первых 2 л жидкости физиологический раствор заменяют на 0,45 % раствор хлорида натрия, который вливают со скоростью 300–400 мл/ч. Необходимость этого обусловлена избыточным накоплением анионов Cl^- , возможностью гипернатриемии и повышением осмотического давления плазмы. В течение первых 8 часов лечения объем перелитой жидкости должен составить 3–4 л.

Ввиду высокого риска быстрого развития гипокалиемии внутривенное капельное введение препаратов калия начинают одновременно с началом инсулинотерапии.

Возможно также назначение фосфата калия в зависимости от содержания в плазме крови кальция и фосфора, т.к. слишком интенсивное введение фосфатов может вызывать гипокальциемию.

Скорость введения фосфата калия должна составлять 10–20 ммоль/ч, не превышая 40–60 ммоль/л.

Центральное место в коррекции метаболического ацидоза занимает инсулинотерапия. Бикарбонат натрия показан только при рН крови менее 7.

В настоящее время для лечения диабетического кетоацидоза используются готовые инфузионные препараты с комплексным воздействием на организм больного диабетом. Одним из них является Ксилат. В 100 мл раствора содержится: ксилита – 5,0 г, натрия ацетата – 0,26 г, натрия хлорида – 0,6 г, кальция хлорида – 0,01 г, калия хлорида – 0,03 г, магния хлорида – 0,01 г.

Ксилат – комплексный инфузионный раствор, который назначают для уменьшения интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-щелочного состояния. Ксилит – пятиатомный спирт, который при внутривенном введении включается в метаболизм, 80% его усваивается в печени и накапливается в виде гликогена. Существуют следующие представления о механизмах антикетогенного влияния ксилита:

- Ксилит метаболизируется в пентозофосфатном цикле и является источником глицерофосфата. При этом уменьшается окисление свободных жирных кислот, способных превращаться в ацетил-коэнзим А.
- Ксилит усиливает гликолиз и способствует накоплению пирувата. Из него образуется щавелево-уксусная кислота, которая способствует окислению ацетил-коэнзима А в цикле трикарбоновых кислот.
- Ксилит усиливает образование гликогена в печени, в результате чего уменьшается мобилизация свободных жирных кислот из жировой ткани.
- Ксилит стимулирует окисление свободных жирных кислот искогенным путем и способствует использованию кетонных тел в цикле трикарбоновых кислот.

Натрия ацетат относится к подщелачивающим средствам замедленного действия. Он включается в метаболизм, препятствует резким колебаниям pH. В течение 1,5–2 часов натрия ацетат полностью метаболизируется в эквивалентное количество натрия гидрокарбоната, не вызывая при этом явления внутриклеточного отека головного мозга и повышения агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

Ксилат является комплексным полиионным препаратом. Ионы натрия, калия, кальция, магния и хлора находятся в нём в физиологической концентрации. Вливание Ксилата больным с диабетическим кетоацидозом способствует коррекции электролитных нарушений и восстановлению электролитного баланса. Препарат вводят взрослым внутривенно, капельно со скоростью 50–70 капель в минуту, то есть 150–210 мл в час, 400 мл в сутки.

Важным является выявление и лечение сопутствующих заболеваний, которые могли послужить причиной развития кетоацидоза. В случае подозрения на инфекцию целесообразно назначение антибиотиков широкого спектра действия. Определённую сложность может представлять диагностика менингита, инсульта, инфаркта миокарда. При падении АД, несмотря на проводимое введение жидкости, возможно переливание плазмозамещающих растворов.

Гиперосмолярная (некетонемическая) кома. Встречается значительно реже, чем гиперкетонемическая, однако характеризуется более высокой смертностью. Чаще встречается у пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом типа 2, а также в ситуациях, когда диагноз диабета не был установлен до начала комы. Возникновение этой комы могут спровоцировать такие факторы: рвота, диарея (особенно часто при инфекционных заболеваниях, остром панкреатите), интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства и травмы, ожоги, кровотечения, нарушения концентрационной функции почек, а также применение диуретиков, хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоиды и т.д.), сопутствующий несахарный диабет. Гиперосмолярная кома развивается медленнее (в течение 5–10, иногда 14 дней), чем кетоацидотическая кома, и характеризуется развитием осмотического диуреза, не компенсируемого адекватным поступлением жидкости, что приводит к выраженной дегидратации с прогрессирующим нарушением сознания. Характерным признаком гиперосмолярной комы является отсутствие кетоацидоза, так как сохраняющаяся у больных 2-м типом диабета секреция инсулина достаточна, чтобы предотвратить

липолиз и кетогенез в печени, но недостаточна для поддержания нормогликемии. Поскольку дегидратация при этой коме выражена значительно сильнее, сердечно-сосудистые нарушения у этих пациентов также более выражены, особенно если кома уже предшествовала сердечно-сосудистой недостаточности, как и предшествовавшее снижение функции почек приводит к развитию олигурии и азотемии. В сравнении с кетоацидозом при гиперосмолярной коме отмечается повышенная склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям (ДВС-синдром, артериальные и венозные тромбозы).

Диагностика гиперосмолярной комы основывается на характерной клинической картине:

- выраженная сухость кожи и слизистых;
- выраженная полиурия (впоследствии возможны олигурия и анурия);
- выраженная жажда, слабость, адинамия;
- снижение тургора кожи;
- мягкость глазных яблок при пальпации;
- сонливость;
- полиморфная неврологическая симптоматика (речевые нарушения, нистагм, парезы, параличи, судороги);
- артериальная гипотензия, нередко нарушения сердечного ритма.

Лабораторная диагностика:

- выраженная гипергликемия, достигающая 55 ммоль/л и более;
- отсутствие кетонемии;
- гипернатрий- и -хлоремия;
- нормальные показатели pH;
- повышение осмолярности крови (360 мосм/кг).

Осмолярность плазмы (мосмоль/л) = $2 \times (\text{Na}^+ \text{ ммоль/л} + \text{K}^+ \text{ ммоль/л}) + \text{гликемия (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$.

Лечение:

- борьба с дегидратацией;
- устранение инсулиновой недостаточности;
- восстановление электролитного баланса;
- лечение сопутствующих заболеваний.

В первую очередь начинают регидратацию, которую проводят 0,45 % раствором натрия хлорида (учитывая высокую осмолярность плазмы). Обычно вводят 1–3 литра раствора в течение 2–3 часов. После стабилизации гемодинамики продолжают введение жидкости для возмещения дефицита, который обычно достигает 9–10 литров. Это возмещение проводят в течение 1–2 дней со скоростью 200–300 мл/час гипотонического раствора натрияхлорида.

Инсулинотерапию проводят меньшими дозами, чем при кетоацидотической коме. Обычно вводят внутривенно одномоментно 5–10 ЕД инсулина короткого действия (или инсулиновые аналоги), а затем 3–7 ЕД/час (0,08–0,1 ЕД). При снижении гликемии до 14,0 ммоль/л добавляется 5 % р-р глюкозы, а скорость инфузии инсулина снижается до 1–2 ЕД/час.

Следует проводить также контроль и коррекцию уровня калия (1,5–3 г/час), фосфатов (80–120 ммоль/сут), магния (6–12 ммоль, т. е. 0,08–0,16 ммоль/кг).

Молочнокислый ацидоз и кома. Лактацидоз-синдром специфичен не только для сахарного диабета, он может развиваться при ряде других тяжелых патологических состояниях, когда создаются предпосылки для повышенного образования и накопления в крови и тканях молочной кислоты. Этот вид комы может развиваться при состояниях, сопровождающихся анорексией и шоком (кардиогенный шок, тяжелые заболевания печени и почек, отравление угарным газом, лейкопения, анемия, феохромоцитома, ферментативные расстройства – гликогеноз I типа).

Предрасполагающими факторами могут быть: физическая нагрузка, кровопотеря, сепсис, острая инфекция, интоксикация, передозировка бигуанидов. Ранее встречались случаи лактацидоза у больных, получавших терапию бигуанидом фенформином и, в меньшей степени, буформином. Однако при применении другого препарата из группы бигуанидов – метформина – данное осложнение отмечается крайне редко.

Патогенез. Кома развивается на фоне гипоксии и стимуляции анаэробного гликолиза. Возникает повышение коэффициента лактат/пируват (в норме = 10:1). Инсулиновая недостаточность ингибирует пируватдегидрогеназу, катализирующую превращение пирувиноградной кислоты до конечных продуктов, что сопровождается усиленным превращением пирувата в лактат. Гипоксия и другие вышеуказанные этиологические факторы тормозят ресинтез лактата в гликоген, переход молочной кислоты в пирувиноградную.

Клиника. Лактацидотическая кома – хотя и редкое, однако крайне тяжелое состояние, сопряженное с наибольшей частотой летальных исходов – смертность может достигать 80 %. В клинической картине на первый план выступает быстро прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность, ведущая к развитию коллапса, артериальной гипотонии, гипоксии мозга и нарушению сознания. Характерна гипервентиляция, однако нередко выражена дегидратация. Учащенное дыхание может переходить в дыхание Куссмауля. Поскольку симптомы лактацидоза неспецифичны, диагноз лактацидемической комы должен быть заподозрен у больного с сахарным диабетом с гипотензией или в состоянии шока в случае, если выраженность ацидоза не соответствует степени кетоза. Таким образом, во многом диагноз лактацидотической комы – это диагноз исключения.

Диагностика. Окончательный диагноз лактацидоза устанавливается на основании повышения уровня молочной кислоты плазмы свыше 5 ммоль/л и снижении pH артериальной крови ниже 7,2. Уровень гликемии незначительно повышен или в норме.

Лечение проводят внутривенно капельно 2,5 % раствором гидрокарбоната натрия в количестве 1–2 л/сутки, при крайней степени ацидоза – 8,5 % раствор гидрокарбоната натрия. Устранению ацидоза способствует внутривенное капельное введение 50–100 мл 1 % раствора метилсеновой сини, а также трисамина.

Инсулинотерапия проводится малыми дозами в сочетании с 5 % раствором глюкозы. Вспомогательными мероприятиями в борьбе с шоком является вливание плазмозаменителей.

Необходим динамический контроль параметров крови: pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, концентрации лактата и кетоновых кислот.

Гипогликемическая кома – острое состояние, развивающееся при быстром снижении содержания глюкозы в крови и резком уменьшении утилизации глюкозы головным мозгом. Гипогликемические состояния могут также развиваться вследствие ряда причин у лиц, не болеющих сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом гипогликемическая кома может быть вызвана такими факторами, как большая доза инсулина, задержка с приемом пищи или усиленная физическая активность. Сахароснижающие таблетированные препараты (производные сульфонилмочевины) могут вызвать гипогликемию, однако значительно реже, чем инсулинотерапия. Избыточный прием алкоголя также может оказывать выраженное гипогликемическое действие.

Патогенез. Основное значение имеет снижение утилизации глюкозы клетками головного мозга, так как он наиболее чувствителен к понижению снабжения глюкозой. Вслед за недостатком глюкозы в клетках головного мозга наступает острая гипоксия с последующим нарушением их функций, а в дальнейшем – дегенерацией и гибелью. В первую очередь выпадает функция коры головного мозга, в то время как дыхательный центр продолжает еще долго функционировать после угасания полушарий головного мозга. При сохраняющихся гипофизарно-надпочечных функциях немедленно включаются защитные, компенсаторные механизмы, в частности, повышается тонус симпатoadреналовой системы, высвобождаются в кровь контринсулиновые гормоны: адреналин, кортикотропин, кортизол, глюкагон, соматотропин. В легких случаях мобилизация этих факторов способна купировать гипогликемию без терапевтических воздействий.

Клиника. Этот вид комы развивается остро, в течение нескольких минут. В типичных случаях внезапно наступает ощущение слабости, потливость, дрожание рук, головная боль, головокружение, чувство голода, тошнота. Частыми предвестниками являются парестезии губ, кончика языка, дрожание подбородка, диплопия, сердцебиение. Затем наступает дезориентация, поведение больного напоминает алкогольное опьянение, характеризуется агрессивностью, негативизмом, немотивированными поступками, отказом от приема пищи. При не оказании помощи по купированию гипогликемии, при том что собственные компенсаторно-приспособительные механизмы могут оказаться недостаточными, спутанность сознания сменяется двигательным возбуждением, отмечается расстройство глотания, появляются клонические и тонические судороги. По мере усугубления гипогликемии психомоторное возбуждение сменяется оглушенностью и потерей сознания, развивается кома.

Больной в гипогликемической коме бледен, кожа влажная, отмечается тахикардия, дыхание ровное, тургор глазных яблок обычный, язык влажный, отсутствует запах ацетона. При тяжелых, затянувшихся гипогликемиях дыхание становится поверхностным, артериальное давление снижается, отмечается брадикардия, гипотермия. Эти состояния особенно опасны у больных с диабетическими ангиопатиями, атеросклерозом, хронической коронарной недостаточностью, поскольку могут осложняться нарушением мозгового кровообращения, инсультом, гемиплегией, инфарктом, кровоизлиянием в сетчатку. Частые, затяжные гипогликемии способствуют развитию и прогрессированию энцефалопатий.

Ночные гипогликемии – это состояния, которых особенно опасаются больные диабетом. Они проявляются беспокойным, полным кошмаров сном и выраженной потливостью. Особенностью гипогликемий, вызванных препаратами сульфонилмочевины, является их затяжной характер, и провоцируются они приёмом хлорпропамида, глибенкламида.

В детском возрасте гипогликемии проявляются изменением поведения ребенка. Он становится раздражительным, агрессивным. Энурез может быть одним из проявлений почной гипогликемии.

Дифференциальная диагностика представлена в таблице 5.20.

После купирования комы следует провести коррекцию сахароснижающей терапии, диеты и режима больного.

Алгоритм лечения гипогликемической комы представлен в табл. 5.21.

Больным сахарным диабетом рекомендуют всегда иметь при себе браслет или карточку больного диабетом (рис. 5.18). Это облегчает работу с больными в случаях бессознательных состояний.

Таблица 5.20

Дифференциальная диагностика кетоацидотической и гипогликемической комы у больных сахарным диабетом

Параметры	Кетоацидотическая кома	Гипогликемическая кома
Причина	Недиагностированный диабет, нарушения режима питания и лечения, инфекции, травмы	Передозировка инсулина или пероральных сахароснижающих средств. Заниженный приём углеводов после приёма инсулина, чрезмерная физическая нагрузка
Начало	Постепенное (сутки и более)	Острое (минуты, часы)
Артериальное давление	Снижено	Вначале повышено, затем снижено
Окраска кожи и слизистых	Бледная	Вначале гиперемия
Дыхание	Редкое, глубокое, шумное	Нормальное
Влажность кожи	Резко сухая	Влажная
Тургор кожи	Снижен	Нормальный
Тонус мышц	Снижен	Вначале повышен, затем снижен
Сухожильные рефлексы	Арефлексия	Вначале снижены, затем повышены, арефлексия в коме
Гликемия	Повышенная	Резко снижена
Запах в выдыхаемом воздухе	Ацетон	Неспецифичен
Кетонемия	Резко повышена	В норме

Таблица 5.21

Алгоритм лечения гипогликемической комы

Степень тяжести	Длительность течения	Лечебные мероприятия
Легкая гипогликемия (без потери сознания и не требующая помощи другого лица)	0–3 мин	Приём легкоусвояемых (простых) углеводов в количестве 1–2 ХЕ: сахар (4–5 кусочков, растворённых в воде или чае), мед, варенье (1–1,5 столовые ложки), или 200 мл сладкого фруктового сока. Если гликемия вызвана инсулином пролонгированного действия, то дополнительно съесть 1–2 ХЕ медленно усвояемых углеводов (кусочек хлеба, 2 ст. ложки каши).
Тяжелая гипогликемия (с/без потери сознания, но требующая помощи другого лица)	0–3 мин	Внутривенно струйно ввести 40–80 мл 40 % р-ра глюкозы. Внутримышечно или подкожно ввести 1 мл глюкагона (Глюкаген Гипо-кит) или п/к 0,5–1 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида.
	5–15 мин	Если сознание не восстановилось, повторно ввести 60 мл 40 % р-ра глюкозы. Внутривенно капельно инфузия 5–10 % раствора глюкозы.
	15–30 мин	При уровне гликемии выше 3 ммоль/л и невосстановившемся сознании: • внутривенно капельно ввести 100–120 г маннитола; • внутривенно струйно по 2 мг дексаметазона каждые 6 часов (для профилактики отека мозга).

5.8.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Изменения со стороны органа зрения:

а) диабетическая ретинопатия

- простая ретинопатия
- простая ретинопатия с макулопатией
- прспролиферативная ретинопатия
- пролиферативная ретинопатия
- прогрессирующее диабетическое заболевание глаз

2. Изменения в почках:

а) диабетическая нефропатия:

- стадия гиперфункции
- начальные структурные изменения почек
- начальная нефропатия
- выраженная нефропатия
- уремия

б) повреждения воспалительного характера:

- пиелонефрит
- перинефральный абсцесс
- папиллярный или туберкулёзный некроз почек

3. Изменения со стороны нервной системы:

I. Субклиническая стадия нейропатии.

II. Клиническая:

а) поражение центральной нервной системы:

- энцефалопатия
- миелопатия

б) поражение периферической нервной системы:

- диабетическая полинейропатия
- диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов)

в) автономная (вегетативная) нейропатия

4. Поражение сердечно-сосудистой системы:

а) ишемическая болезнь сердца (ИБС)

б) кардиомиопатия

в) цереброваскулярные заболевания

г) синдром диабетической стопы

5. Поражение кожи:

а) диабетическая дермопатия

б) диабетический липоидный некробиоз

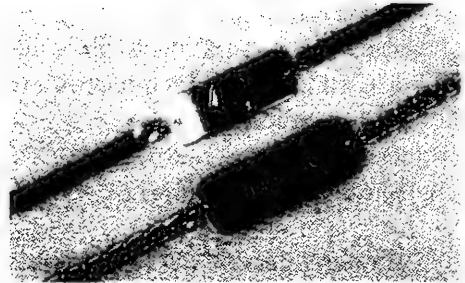
в) кандидоз

г) язвы голеней и стоп

- нейропатическая
- ишемическая

6. Поражение опорно-двигательного аппарата:

а) синдром ограниченной подвижности суставов (диабетическая хайропатия, контрактура Дюпюитрена)



Свидетельство больного диабетом Passport for Diabetics									
Фамилия _____									
Адрес _____									
Телефон _____	Возраст _____								
Лечащий врач _____									
Адрес _____									
Телефон _____									
Важно см. на обратной стороне									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Назначение инсулина</th> <th>Норм./интер. ЕД</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Утром: _____</td> <td>ЕД</td> </tr> <tr> <td>Днем: _____</td> <td>ЕД</td> </tr> <tr> <td>Вечером: _____</td> <td>ЕД</td> </tr> </tbody> </table>		Назначение инсулина	Норм./интер. ЕД	Утром: _____	ЕД	Днем: _____	ЕД	Вечером: _____	ЕД
Назначение инсулина	Норм./интер. ЕД								
Утром: _____	ЕД								
Днем: _____	ЕД								
Вечером: _____	ЕД								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Назначение таблеток</th> <th>ожидания</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>_____</td> <td>ожидания</td> </tr> </tbody> </table>		Назначение таблеток	ожидания	_____	ожидания				
Назначение таблеток	ожидания								
_____	ожидания								
Если у меня спутанное сознание или же я потерял сознание - это может быть связано с моим сахарным диабетом. Прошу Вас немедленно сообщить об этом врачу.									

Рис. 5.18. Браслет и карточка больного сахарным диабетом

- б) сустав Шарко
 - в) деминерализация кости
- 7. Синдром диабетической стопы:**

- а) ишемическая форма
- б) нейропатическая форма
- в) смешанная форма.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия – это хроническое осложнение вследствие поражения микрососудов сетчатки.

Патогенез. Основным фактором развития и прогрессирования ретинопатии является сам диабет с присущей ему гипергликемией. На момент диагностики сахарного диабета ретинопатия выявляется у 5 % больных, а через 5 лет болезни она уже выявляется более чем у половины больных.

Хроническая гипергликемия способствует гликированию белков, нарушая структуру базального слоя капилляров. Конечные продукты гликирования генерируют свободные радикалы, химически активные соединения, оказывающие разрушающее действие на структуру сетчатки. Гликирование гемоглобина ухудшает его способность транспортировать кислород, чем усиливается гипоксия сетчатки. Диффузия кислорода уменьшена также вследствие отека и утолщения базальной мембраны. В сетчатке активируется полиоловый механизм метаболизма глюкозы. Следствием этого является накопление в ней осмотически активных веществ, сорбита и фруктозы. Развивается отек сетчатки. Хроническая гипергликемия, гликирование белков, накопление осмотически активных продуктов, усиление процессов перекисного окисления липидов способствуют нарушению структуры базального слоя капилляров, уменьшению числа перicyтов, снижению их тонуса, увеличению количества эндотелиоцитов, что приводит к расширению сосудов и образованию аневризм. Гипоксия сетчатки, ее ишемия активируют эндотелиоциты. В них усиливается митоз, они мигрируют во внеклеточный матрикс, куда в последующем прорастают сосуды. Развитию ретинопатии способствуют и факторы роста. Инсулиновый фактор роста-1, печеночный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста способствуют новообразованию и росту сосудов. В сосудах сетчатки усиливается кровоток, повышается внутрисосудистое давление, увеличивается проницаемость белков через эндотелий. Белки откладываются в базальной мембране.

Клиника. Основным следствием диабетической ретинопатии является потеря зрения. Причинами слепоты у больных сахарным диабетом являются: кровоизлияния в стекловидное тело, помутнение стекловидного тела, отслойка сетчатки, разрывы ее, а также макулопатия, диабетический рубец, глаукома, раннее развитие катаракты, отек, атрофия, нейропатия зрительного нерва. Новообразованные сосуды очень хрупкие и тонкие, легко разрываются. В очаги кровоизлияний прорастает соединительная ткань с образованием витроретинальных тяжей. Они способствуют тракционной отслойке сетчатки. Кровоизлияние развивается внезапно. Больной слепнет чаще на один глаз.

По мере организации очага кровоизлияния зрение улучшается, но полностью не восстанавливается. Вследствие частых кровоизлияний в стекловидном теле появляются фиброзные тяжи, оно сморщивается (табл. 5.22).

Макулопатия – это новообразования сосудов, кровоизлияния, отек в области желтого пятна. Рубеоз радужной оболочки – новообразование сосудов и спаяк между радужной оболочкой и хрусталиком. Это способствует повышению внутриглазного давления и развитию глаукомы.

Снижение зрения у больных диабетом обусловливается также ранним развитием катаракты. Поражение хрусталика обусловлено активированием в нем полиольного пути обмена глюкозы, накопления в нем фруктозы и сорбита. Хрусталик набухает, теряется прозрачность его волокон.

Кроме ретинопатии, у больных сахарным диабетом часты и другие поражения глаз. Это острые и хронические воспалительные заболевания: блефариты, конъюнктивиты, ячмени, халазионы. Возможны парезы мышц глаза вследствие нейропатии глазодвигательных нервов.

Диагноз. Диагноз диабетической ретинопатии основывается на результатах осмотра глазного дна, офтальмоскопии. Глазное дно также можно фотографировать специальной фотокамерой, документируя картину изменений у пациента.

Наиболее характерным офтальмоскопическим признаком диабетической ретинопатии являются **микроаневризмы** – расширения и выпячивания стенок капилляров и особенно венул. Наряду с расширением капилляров и микроаневризмами видны также запустевшие капилляры и различной величины кровоизлияния.

Согласно классификации диабетической ретинопатии изменения на глазном дне выглядят таким образом (рис. 5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23, 5.24, табл. 5.22).

Таблица 5.22

Классификация диабетической ретинопатии (E. Kohner, S. Hyer, K. Harrison, 2000)

Простая (невыраженная) ретинопатия	Микроаневризмы, маленькие пятна, геморрагии, наличие уплотнённого экссудата за макулярным участком. Жалобы отсутствуют
Простая ретинопатия с макулопатией	Экссудация в центральной области, капиллярная окклюзия, уплотнение экссудатов. Жалобы связаны с нарушениями в центральной области.
Препролиферативная ретинопатия	Множественные крупные ретинальные геморрагии, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА). Снижения зрения нет
Пролиферативная ретинопатия	Новообразования сосудов в области зрительного нерва и других участках сетчатки. Осложнения сопровождаются нарушением зрения
Прогрессирующее диабетическое заболевание глаз	Значительная фиброваскулярная пролиферация, глаукома. Выраженное снижение зрения

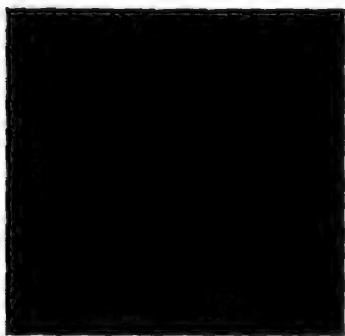


Рис. 5.19. Нормальное глазное дно

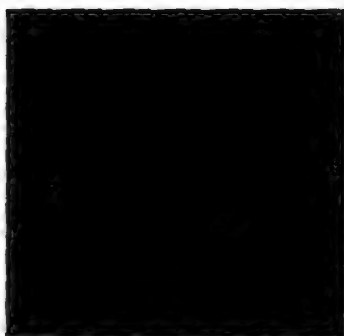


Рис. 5.20. Простая ретинопатия с микроаневризмами и множественными точечными кровоизлияниями



Рис. 5.21. Значительный отек, включая центр макулы при диабетической макулопатии



Рис. 5.22. Внутрирегинальные сосудистые anomalies и венозные четки, участки кровоизлияний и немногочисленные "ватные" точки



Рис. 5.23. Новообразование сосудов из зрительного диска, множественные "ватные" очаги при пролиферативной ретинопатии



Рис. 5.24. Прогрессирующее диабетическое заболевание глаз

Лечение. Ведущим методом лечения является строгая компенсация сахарного диабета. Средством стабилизации ретинопатии является лазерная фотокоагуляция. При пролиферативной ретинопатии, кровоизлияниях в стекловидное тело проводится витрэктомия.

Профилактика. Компенсация сахарного диабета. Осмотр офтальмолога 1 раз в год при отсутствии ретинопатии. При появлении первых признаков ретинопатии осмотр офтальмолога каждые 6 месяцев.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение сосудов почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности.



Рис. 5.25. Диабетический гломерулосклероз

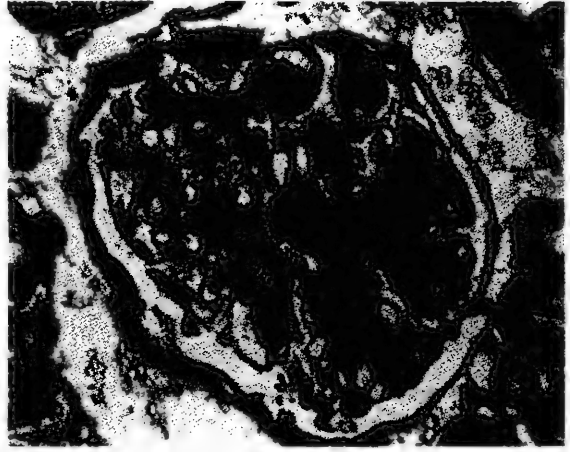


Рис. 5.26. Морфология диабетической нефропатии

Частота развития диабетической нефропатии составляет 30–50 % при сахарном диабете типа 1 и значительно меньше (15–25 %) у пациентов со 2 типом диабета. Пик развития диабетической нефропатии приходится в среднем на 15–20 лет с момента начала сахарного диабета. Если у больных СД 1 в течение 30 лет болезни не выявляются признаки нефропатии, то риск её возникновения в дальнейшем минимален. Это объясняется отсутствием у ряда пациентов генетической склонности к диабетической нефропатии. В то же время риск появления нефропатии возрастает в случае склонности к артериальной гипертензии.

Патогенез. Поражение почек у больных сахарным диабетом возникает вследствие развития микроангиопатий сосудов почечных клубочков. В первую очередь оно проявляется расширением капилляров, повышением в них давления, увеличением объема кровотока, гиперфильтрацией. Эти изменения обусловлены в первую очередь гипергликемией, которая способствует расширению капилляров, появлению аневризм, уменьшению функциональной способности перитубулов. В результате изменений в базальной мембране (значительное утолщение в 2–3 раза, появление “трещин”) увеличивается её проницаемость, появляется микроальбуминурия, активно развивается фиброз (рис. 5.25, 5.26).

Клиника. Самым ранним прогностическим признаком ухудшения функции почек является микроальбуминурия (МАУ).

Факторы риска развития МАУ:

- уровень гликированного гемоглобина выше 7 %;
- мужской пол;
- длительность СД типа 1 более 5 лет;

(при СД типа 2 микроальбуминурия связана с первичным поражением эндотелия клубочков и может появляться задолго до СД);

- возникновение СД типа 1 в возрасте до 20 лет;
- отягощенная наследственность по артериальной гипертензии;

- полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (киназа II типа);
- скорость клубочковой фильтрации более 140 мл/мин для СД типа 1 (для СД типа 2 не установлена);
- отсутствие функционального почечного резерва (СД типа 1);
- гиперлипидемия;
- наличие ретинопатии;
- курение.

По инициативе Национального нефрологического союза США, в 2002 г. введено понятие хроническая болезнь почек (*chronic renal disease*, ХБП) и классификация стадий ХБП. Сахарный диабет является наиболее частым видом хронической болезни почек и составляет 33 % всех случаев.

Основываясь на скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выделяют 5 стадий ХБП, которые в основном соответствуют стадиям развития диабетической нефропатии, предложенных С. Е. Mogensen, 1983, и утвержденных ВОЗ (табл. 5.23).

Наряду со СКФ в определении выраженности диабетической нефропатии имеет значение и наличие микроальбуминурии. В соответствии с этим выделяют три стадии: нормоальбуминурическую, альбуминурическую и протсинурическую (табл. 5.24).

Диагноз. При постановке диагноза указывается сахарный диабет, тип ХБП и её стадия по С. Е. Mogensen и по наличию микроальбуминурии.

Таблица 5.23

Стадии развития диабетической нефропатии (С. Е. Mogensen, 1983)

Стадия ДН	Клинико-лабораторный характер	Сроки развития
I ст. Гиперфункции	Гиперфункция Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия, ≤ 30 мг/сутки	Начало возможно совпадает с дебютом сахарного диабета
II ст. Начальные структурные изменения почек	Утолщение базальной мембраны почечных клубочков Разширение мезангия Гиперфильтрация (СКФ $\uparrow$) Нормоальбуминурия, < 30 мг/сутки	Через 2–5 лет
III ст. Начальная нефропатия	Нормальная или повышенная СКФ Микроальбуминурия (30–299 мг/сутки) Нестойкое повышение АД	Через 5–15 лет
IV ст. Выраженная нефропатия	Снижение СКФ Протеинурия (≥ 300 мг/сутки) Артериальная гипертензия	Через 10–25 лет
V ст. Уремия	Снижение СКФ < 10 мл/мин Стойкая артериальная гипертензия Симптомы интоксикации (ХПН)	Через 20 лет с момента начала СД или 8–10 лет от выявления протсинурии

Таблица 5.24

Диагностические показатели альбуминурии

Концентрация альбумина в моче (мг/л)	Нормоальбуминурия	Микроальбуминурия	Протеинурия
	< 20	20–300	> 300
	Альбуминурия		
В утренней порции (мкг/л)	< 20	20–199	≥ 200
За сутки (мг)	< 30	30–299	≥ 300
	Альбумин/креатининовый коэффициент мочи (мг/ммоль)		
Мужчины	< 2,5	2,5–20	> 20
Женщины	< 3	3–30	> 30

Поэтому для диагностики диабетической нефропатии необходимо:

- исследование микроальбуминурии;
- исследование протеинурии (в общеклиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки);
- исследование осадка мочи (эритроциты, лейкоциты);
- исследование креатинина и мочевины сыворотки крови;
- исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Методы исследования микроальбуминурии: тест-полоски “Микроль-тест” (Хоффман Ля Рош), иммунохимические методы (Хоффман Ля Рош, Кохе и др.), прибор DCA-2000 (Байер).

Методы исследования скорости клубочковой фильтрации: проба Реберга – Таресва (клиренс эндогенного креатинина за сутки) – норма 80–120 мл/мин; расчетный метод проводится по формуле Кокрофта – Голта:

для мужчин (норма 100–150 мл/мин.):

$$\text{СКФ} = \frac{1,23 \cdot [(140 - \text{возраст(годы)}) \cdot \text{масса тела (кг)}]}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}};$$

для женщин (норма 85–130 мл/мин):

$$\text{СКФ} = \frac{1,05 \cdot [(140 - \text{возраст(годы)}) \cdot \text{масса тела (кг)}]}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}}.$$

Лечение. При диабетической нефропатии необходим тщательный гликемический контроль.

К сахароснижающим препаратам, допустимым к применению у больных с диабетической нефропатией (СД типа 2 с МАУ), относятся: гликвидон (Глюренорм), гликлазид (Диабетон MR), глимепирид (Амарил), репаглинид (Новонорм). Другие таблетированные препараты таким больным не показаны.

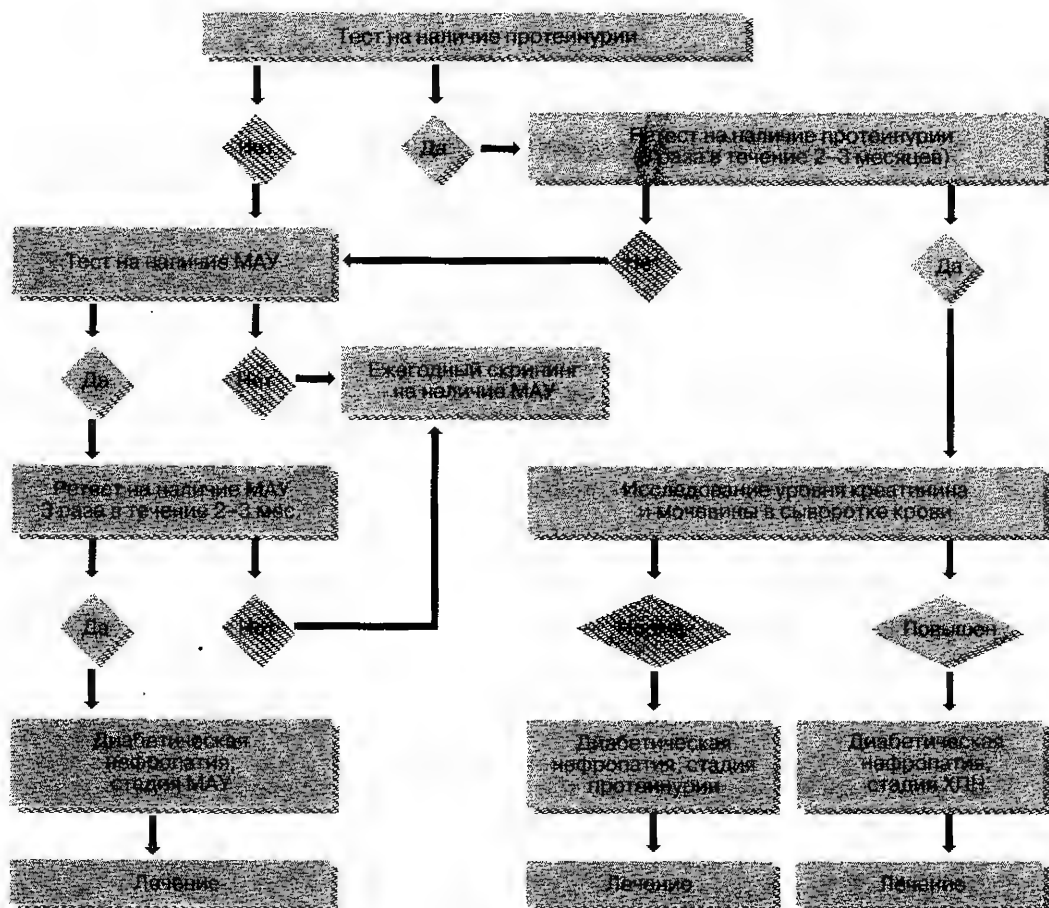
Больные с выраженной диабетической нефропатией и явлениями хронической почечной недостаточности независимо от типа СД должны получать инсулинотерапию. Необходимо помнить, что у таких больных возможно уменьшение потребности в инсулине в связи с явлениями анорексии и снижением способности почек разрушать инсулин, что требует постоянной коррекции дозы во избежание гипогликемии. В то же время у ряда больных сохраняется высокая потребность в инсулине и склонность к кетоацидозу.

Скрининг диабетической нефропатии представлен на схеме 5.6.

При диабетической нефропатии эффективным является раннее назначение антигипертензивной терапии. Из гипотензивных препаратов необходимо отдавать предпочтение ингибиторам АПФ, поскольку их действие направлено на снижение внутрисердечной гипертензии. К препаратам этой группы относятся: каптоприл, эналаприл, мозексиприл, сипраприл, лизиноприл.

Схема 5.6

Скрининг диабетической нефропатии



Блокаторы рецепторов к ангиотензину II не имеют клинических преимуществ перед ингибиторами АПФ. В настоящее время разрешён к применению в клинической практике препарат из группы гликозаминогликанов – сулодексид (ВЕССЕЛ ДУЭ Ф). Препарат, не влияя на свёртывающую систему крови, способен повышать содержание гепарансульфата в мембранах клубочков, восстанавливать селективную проницаемость почечного фильтра и предотвращать развитие склеротических процессов в ткани почек. Максимально эффективен при раннем применении – на стадии микроальбуминурии.

Лечение диабетической нефропатии необходимо связывать со стадиями микроальбуминурии. При наличии микроальбуминурии необходимы:

- Тщательный контроль гликемии ($HbA_{1c} < 7,0\%$).
- Применение ингибиторов АПФ в субпрессорных дозах (не оказывающих влияние на системное АД: каптоприл – 12,5 мг/сутки, эналаприл – 5 мг/сутки, лизиноприл – 2,5–5 мг. Курс 1 месяц с последующим перерывом на 2–3 недели).
- Коррекция гиперлипидемии позволяет существенно уменьшить темп развития нефропатии (фибраты, статины).
- Диета с умеренным ограничением животного белка (1 г белка на 1 кг массы тела).

При наличии протеинурии необходимы:

- Оптимальная компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7\%$).
- Поддержание АД на уровне 120–130/75–80 мм рт. ст.

Максимальной терапевтической активностью обладают ингибиторы АПФ, применяемые в дозах 10–15 мг/сутки в течение 6 месяцев;

- Коррекция дислипидемии.
- Сулодексид (ВЕССЕЛ ДУЭ Ф).
- Низкобелковая диета (не более 0,8 г белка/кг массы тела).

На стадии хронической почечной недостаточности показана консервативная терапия:

- Компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7\%$).
- Поддержание АД на уровне 120–130/75–80 мм рт. ст., препараты первого ряда выбора – ингибиторы АПФ. Можно использовать сочетанную терапию с препаратами центрального действия (моксонидин), селективными бета-блокаторами (метопролол, атенолол), антагонистами кальция (амлодипин, изоптин SR, дилтиазем), петлевыми или тиазидоподобными диуретиками (арифон).
- Ограничение животного белка до 0,6 г/кг массы тела;
- лечение почечной анемии (эритропоэтин);
- коррекция гиперкалиемии;
- коррекция фосфорно-кальциевого обмена;
- энтеросорбция.

В случае терминальной стадии показаны:

- Гемодиализ.
- Перитонеальный диализ.
- Трансплантация почки.



Рис. 5.27.
Диабетическая нейропатия,
птоз левого глаза
(мононейропатия)

типичных для сахарного диабета и ведущих к структурно-функциональным изменениям в периферических нервах (рис. 5.27). Из множества гипотез патогенеза диабетической нейропатии выделяют следующие основные: сорбитоловая, миоинозитоловая, гемореологическая, превалирование процессов гликирования протенинов. Основные патофизиологические механизмы развития нейропатии складываются из суммарного влияния этих факторов. Кроме того, микроангиопатия сосудов нервов ведет к значительному уменьшению кислородного обеспечения метаболизма, что вызывает гипоксию. Особую роль играют аутоиммунные реакции, усиление процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов (оксидативный стресс).

Выделение основных групп неврологических нарушений при сахарном диабете согласно соглашению, принятому в Сан-Антонио (1998), дает возможность установить диагноз диабетической нейропатии с учетом клинических, топографических и патофизиологических особенностей (табл. 5.25).

Лечение. В основе лежит максимально достигаемая стабильная компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7\%$). Очень важным является использование препаратов альфа-липоевой кислоты (берлитион, диалипон, эспалипон), витаминов группы В, серосодержащих средств (унитиол, тиосульфат натрия). При появлении болевого синдрома и судорог – применение антидепрессантов, противосудорожных препаратов. Широко используются физиотерапевтические мероприятия: индуктотермия, магнитотерапия, лазеротерапия, массаж.

Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) представляет собой симптомокомплекс поражения кожи, мягких тканей, костей и суставов, который проявляется трофическими язвами и гнойно-некротическими процессами.

Показания к проведению диализа при сахарном диабете:

- СКФ < 15 мл/мин;
- уровень креатинина сыворотки крови > 600 мкмоль/л (0,6 ммоль/л).

На фоне гемодиализа обязателен прием эритропоэтина.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия представляет собой поражение нервной системы при сахарном диабете. Частота возникновения диабетической нейропатии колеблется в диапазоне 1–2 % при впервые выявленном сахарном диабете тип 1, до 14–20 % – при впервые выявленном сахарном диабете тип 2. У 10 % пациентов верификация субклинической формы нейропатии способствует диагностике сахарного диабета, а при длительности заболевания более чем 15 лет у 50–70 % пациентов выявляется диабетическая нейропатия. Диабетическая нейропатия возникает в результате метаболических нарушений,

Таблица 5.25

Классификация диабетической нейропатии

(по Американской диабетической ассоциации, Американской академии неврологии. Консенсус и рекомендации конференции по диабетической нейропатии, Сан-Антонио, 1988)

Субклинические стадии нейропатии

А. Нарушения по данным электродиагностических исследований:

1. Снижение скорости нервной проводимости

2. Снижение амплитуды вызванных мышечных или нервных потенциалов действия

В. Нарушения по данным неврологического обследования:

1. Вибрационной и тактильной чувствительности

2. Терминальной, тепловой и холодовой чувствительности

3. Прочие тесты

С. Нарушения по данным исследований вегетативной нервной системы:

1. Патологические кардиоваскулярные рефлексy

2. Нарушения кардиоваскулярных рефлексy

3. Патологические биохимические реакции на гипогликемию

Клиническая нейропатия

А. Диффузная соматическая нейропатия:

1. Сенсомоторная или дистальная симметрическая сенсомоторная полинейропатия;

а) первичная нейропатия малых нервных волокон

б) первичная нейропатия крупных нервных волокон

с) смешанный тип

В. Автономная нейропатия (нейропатия вегетативной нервной системы):

1. Кардиоваскулярная автономная нейропатия

2. Нарушение папиллярной функции

3. Желудочно-кишечная автономная нейропатия

а) гастропарез

б) констипация

с) диабетическая диарея

д) аноректальное недержание

4. Мочеполовая автономная нейропатия

а) пузырная дисфункция

б) сексуальная дисфункция

С. Сенсорная нейропатия:

1. Мононейропатия

2. Множественная мононейропатия

3. Амиотрофия



Рис. 5.28. Синдром диабетической стопы. Нейропатическая форма



Рис. 5.29. Синдром диабетической стопы. Ишемическая форма



Рис. 5.30. Исследование чувствительности кожи на стопе с помощью аппарата "BIO-Thesiometer".

Классификация. В клинике принято выделять три формы синдрома диабетической стопы: нейропатическую, ишемическую и нейро-ишемическую, или смешанную (рис. 5.28, 5.29, 5.30). Часто также используется комбинированная классификация СДС по Ф. Вернеру (1969, 1977), в которой учитывается глубина язвы, наличие инфекционного поражения и состояние магистрального кровотока (табл. 5.26).

— Таблица 5.26

Классификация поражения при синдроме диабетической стопы (по Ф. Вернеру, 1969, 1977).

Стадия	Характеристика поражения стопы
0	Группа высокого риска: участки гиперкератоза, трещины, сухость кожи в области стоп, деформации, снижение чувствительности, снижение или отсутствие пульсации на стопе.
I	Поверхностная язва на фоне нормального или сниженного кровотока без признаков инфицирования.
II	Глубокая инфицированная язва без вовлечения костей и без признаков ишемии
III	Глубокая инфицированная язва с вовлечением сухожилий и костей, наличием признаков ишемии.
IV	Гангрена части стопы со снижением кровотока или тромбозом артерий.
V	Гангрена всей стопы.

Основными причинами развития СДС являются периферическая полинейропатия с потерей болевой чувствительности и нарушением автономной иннервации. В 20 % играют роль облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Имеют значение также травма и деформация стопы, инфекция, особенно диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко), сопровождающаяся безболевыми, прогрессирующими и деструктивными артропатиями преимущественно мелких суставов стоп. Среди факторов, способству-

ющих развитию СДС, важную роль играет диабетическая макроангиопатия, которая представляет собой классический атеросклеротический процесс.

Клиника. Характерными жалобами у больных при СДС являются боли, онемение пальцев и стоп, слабость и утомляемость в ногах, судороги в икроножных мышцах, парестезии, изменения формы стоп. Специфические проявления имеют основные клинические формы: нейропатическая и ишемическая.

Нейропатическая форма диагностируется в 70% случаев преимущественно у людей до 40 лет с длительностью течения диабета более 5 лет. Больные часто злоупотребляют алкоголем. Язвы обычно локализуются в зонах повышенного давления, на подошве, местах гиперкератозов, межпальцевых промежутках, в участках деформации стоп и безболезненны. Обычно больные жалуются на сильные ночные боли и парестезии. При этом определяется тёплая, сухая кожа, пульсация сохранена, снижение болевой, вибрационной и температурной чувствительности, ослабление коленного и пяточного рефлексов, атрофия мышц, деформация стопы, остеоартропатия (рис. 5.28).

Ишемическая форма диагностируется в 10% случаев у лиц старше 55 лет с наличием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, частого курения.

Диагностика. При обследовании нижних конечностей определяется болезненный сухой некроз в виде струпа. На пальцах и пятке стопы часто видны «акральные» некрозы. Кожа обычно бледная, цианотичная, холодная, влажная с сохранённой чувствительностью. Пульсация на артериях снижена или отсутствует (рис. 5.29).



Рис. 5.31. Нейропатическая язва



Рис. 5.32. Нейропатическая язва (до лечения)



Рис. 5.33. Нейропатическая язва (после лечения)

Для ранней диагностики СДС необходимо учесть жалобы, анамнез, провести осмотр и пальпацию нижних конечностей, оценить вибрационную, тактильную, температурную чувствительность, а также кровообращение с помощью ультразвуковой доплерометрии, рентгенографии стоп и голеностопных суставов (см. рис. 5.30).

Лечение. Комплекс лечебных мероприятий СДС включает компенсацию сахарного диабета, антибиотикотерапию, местное лечение. С целью профилактики важно обучение пациентов, регулярное ношение ортопедической обуви, удаление гиперкератозов. Объём лечебных мероприятий зависит от стадии СДС. Лечение больных на I стадии направлено на местное лечение раневого дефекта, разгрузку поражённого участка стопы, использование антиоксидантов, препаратов альфа-липоевой кислоты (берлитион, диалитин, эспапипон, мильгама и др.), лазерной терапии. На II стадии СДС показано назначение антибактериальной терапии, местного лечения и разгрузки конечности. Лечение больных с III–V стадиями СДС проводят в условиях хирургического стационара.

Эффективность лечения нейропатической формы СДС с полным заживлением нейропатических язвенных дефектов в течение 7–8 недель составляет 90 % (см. рис. 5.31, 5.32, 5.33). При этом важно соблюдение всех условий терапии, особенно разгрузки конечности.

Результаты лечения ишемической формы СДС зависят от степени снижения кровотока. При критической ишемии для заживления язвенного дефекта используют ангиохирургическое восстановление кровотока.

Прогноз при язвенном поражении стопы зависит от стадии процесса. При компенсации сахарного диабета, своевременном начале лечения у больных I и частично II стадий прогноз благоприятный. На III стадии высока вероятность ампутации, а на IV и V стадиях ампутация неизбежна.

5.9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Сахарный диабет и беременность сочетаются в двух клинических ситуациях: сахарный диабет беременных (гестационный) и беременность у больных сахарным диабетом.

Сахарный диабет беременных является распространенной патологией. Согласно исследований ВОЗ, он встречается в трех случаях на 100 беременностей. Если эта цифра меньше, то это свидетельствует о недостаточно активной диагностике гестационного диабета. Поскольку гестационный диабет – это любое нарушение толерантности к глюкозе, впервые диагностированное во время беременности, то этот диагноз устанавливается всем беременным при обнаружении нарушенной толерантности к глюкозе. Полная нормализация гликемии наступает, как правило, в течение двух недель по завершении беременности. Иногда она затягивается до шести недель. Если через 6 недель сохраняется гипергликемия, выставляется диагноз диабета, чаще первого типа, иногда – второго.

Во время беременности в метаболизме углеводов происходят изменения, направленные на обеспечение энергетических и пластических потребностей плода, отдаленно

напоминающие патогенез сахарного диабета типа 2. Глюкоза к плоду поступает по механизму облегченной диффузии. Концентрация глюкозы в плазме крови плода на 0,5–1,1 ммоль/л ниже, чем в организме матери. Поэтому глюкоза к плоду поступает беспрепятственно и постоянно. Инсулин матери к плоду не поступает. С 8 недели эмбриогенеза начинает функционировать поджелудочная железа плода с инкретией инсулина и глюкагона. Для пластических потребностей плода необходимы аминокислоты, которые поступают к нему путем активного переноса. При этом уменьшается количество аланина в крови матери, снижается активность глюконеогенеза в печени и уменьшается синтез в ней глюкозы. Вследствие этого снижается выделение стимулируемого глюкозой инсулина и активация липолиза. В крови матери нарастает пул свободных жирных кислот, триглицеридов, β -оксималяной и ацетоуксусной кислот. Они свободно проникают через плаценту и используются плодом для удовлетворения потребности в энергетических веществах и пластическом материале. У беременной наблюдается уменьшение выделения инсулина на углеводный стимул, как в быструю, так и в медленную фазы его секреции. Это пролонгирует прандиальную гипергликемию у матери, обеспечивая достаточное поступление глюкозы плоду. При нарушении компенсационно-адаптационных возможностей беременной у нее развивается гестационный диабет.

Диагностика гестационного диабета должна проводиться путем скрининга, обследования гликемии у беременных в сроке 24–28 недель. Обязательному обследованию на выявление гестационного диабета подлежат беременные из группы риска. К факторам риска гестационного диабета относят: наличие диабета у родителей или родственников первой линии родства; гестационный диабет во время предыдущих беременностей; ожирение; рождение в прошлом плодов массой более 4 кг, мертворождения, многоводие, глюкозурия, определенная более 2 раз. Показанием к активному обследованию на гестационный диабет служит тощаковая гликемия капиллярной крови более 5 ммоль/л. Беременной проводят скрининговый тест. Он проводится в любое время дня, не обязательно натощак. Женщина принимает 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды (ВОЗ). Через час проводят забор крови из вены и в ней определяют уровень глюкозы. Тест отрицательный при гликемии меньше 7,8 ммоль/л. Если гликемия больше 10,55 ммоль/л, устанавливают диагноз диабета. При гликемии в пределах 7,8–10,55 ммоль/л проводят трехчасовой тест толерантности к глюкозе. Беременная в течение трех дней пребывает на обычном питании без ограничения употребляемых углеводов. Затем после 12-часового голодания исследуют гликемию и дают принять 100 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды с добавлением лимонного сока. Через 1, 2, 3 часа исследуют гликемию. Возможно определение глюкозы в плазме венозной крови и в цельной капиллярной крови. Беременная во время исследования должна пребывать в спокойном состоянии и не употреблять пищи. Питье воды допустимо. Результаты гликемии сравнивают с нормативными. Для плазмы венозной крови они составляют: натощак – менее 5,83 ммоль/л, через 1 час – менее 10,55 ммоль/л, через 2 часа – менее 9,16 ммоль/л и через 3 часа – менее 8,05 ммоль/л. Для капиллярной крови, соответственно, 5,0–9,1, 8,0–7,0 ммоль/л. Если



Рис. 5.34.

Диабетическая фетопатия;
вес новорожденного – 5500 г

два показателя превышают нормативные, устанавливается диагноз гестационного диабета. Если из 4 проб только один показатель выше нормы – пробу повторяют через 2 недели. При гликемии натощак менее 6,7 ммоль/л беременной можно назначить диетическое лечение. Оно сводится к исключению из рациона простых углеводов с энергетической ценностью пищи соответственно энергозатратам. Ежедневно определяют гликемию натощак и через час после каждого приема пищи. Эффективность диетотерапии оценивают через неделю от начала ее. Только если гликемия капиллярной крови натощак составляет до 5,0 ммоль/л, прандиальная – до 7,8 ммоль/л, лечение считается эффективным и диетотерапию продолжают как метод лечения. В остальных случаях назначают инсулинотерапию. Ее проводят человеческим инсулином. Ориентировочная суточная потребность в инсулине в первом триместре беременности 0,5–0,6 ЕД/кг, во втором – 0,7 ЕД/кг, в третьем – 0,8 ЕД/кг. Возможны следующие схемы инсулинотерапии.

Использование только инсулина короткого срока действия и введение его каждые 6 часов. Или днем вводят инсулин короткого срока действия (70 % суточной дозы), на ночь – инсулинопрепарат средней продолжительности действия (30 %). Исследование гликемии проводят ежедневно: натощак и 1 раз на фоне приема пищи. Критериями эффективного лечения являются нормогликемия натощак и прандиальная, отсутствие гипогликемий и кетонурии. При гипогликемиях уменьшают дозу вводимого инсулина, при кетозе – в рационе увеличивают количество углеводов. У пациентов, пребывающих на диетотерапии, гликемию исследуют натощак и после еды раз в неделю.

Беременность у больных сахарным диабетом. Метаболические изменения в организме здоровой женщины имеют “диабетогенную” направленность и компенсируются адаптационными механизмами. Для организма женщины, больной сахарным диабетом, беременность является не только метаболическим стрессом, но и представляет определенную угрозу организму матери и плода. Комплекс возможных патологических изменений, возникающих у детей, родившихся от больных диабетом матерей, получил название “диабетическая фетопатия” (рис. 5.34). Наиболее угрожаемыми для жизни детей являются: врожденные пороки развития, макро- и микросомия; дыхательный дистресс-синдром; гипогликемия, гипокалиемия, гипокальциемия. У детей, рожденных от больных сахарным диабетом матерей, повышен риск заболевания сахарным диабетом. Поэтому беременность должна тщательно планироваться с учетом выраженности хронических осложнений сахарного диабета у женщины. Беременность противопоказана при наличии прогрессирующей рети-

нопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца с декомпенсацией сердечной деятельности, сочетании диабета с туберкулезом в активной форме. Беременность нежелательна при наличии сахарного диабета у обоих супругов, рождении детей с пороками развития или мертворождения в предыдущих беременностях, паличие резус-отрицательной крови у больной диабетом. Больная должна осознанно отнестись к компенсации сахарного диабета и соблюдению определенных условий, которые снижают угрозу для нее и будущего ребенка. К ним относятся: стойкая компенсация диабета не менее чем 3 месяца до зачатия и во время беременности, санация очагов хронической инфекции до беременности, полный отказ от курения и употребления алкоголя во время беременности.

Лечение беременных больных сахарным диабетом проводится только инсулином. Акушерское наблюдение проводят до 32 недель беременности каждые 2 недели, после 32 недель – еженедельно. После 37 недель беременности больная помещается в акушерский специализированный стационар, где проводится тщательное наблюдение за состоянием плода и женщины. Желательно беременность довести до 37–38 недель. Чем зрелее плод, тем он более жизнеспособен. Показаниями к кесареву сечению являются: крупный плод (более 4000 г), тазовое предлежание, рубец на матке, нарастающая гипоксия плода, преэклампсия.

Если роды ведут через естественные родовые пути, то больная получает инсулин короткого действия, гликемия определяется ежечасно. Дополнительно к пище дают пить 10 % раствор глюкозы, чтобы поддерживать гликемию в пределах 4,5–7,5 ммоль/л. При более низкой гликемии ослабляется родовая деятельность (табл. 5.27).

Таблица 5.27

Протокол введения инсулина, инфузии солевых растворов во время родов

Гликемия ммоль/л	Инсулинотерапия ЕД/час	Инфузия растворов мл/час
менее 3,9	не вводят	не вводят
3,9–5,0	0,5	5
5,1–6,1	1,0	10,0
6,2–7,2	2,0	20,0
7,3–8,3	3,0	30,0
8,4–9,4	4,0	40,0
9,5–10,6	5,0	50,0
более 10,6	Определить наличие кетоновых тел в моче. Дозу инсулина увеличивают по показателям гликемии	

У новорожденного есть опасность тяжелых гипогликемий. Детей подпаивают 10 % раствором глюкозы, постоянно определяют гликемию. При показателях гликемии ниже нормы дополнительно вводят глюкозу внутривенно.

5.10. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Если больному сахарным диабетом предстоит плановое хирургическое вмешательство, необходимо накануне его добиться абсолютной компенсации сахарного диабета, когда гликемия натощак не превышает 6,1 ммоль/л, в течение дня – не более 8,0 ммоль/л.

При малых хирургических вмешательствах не требуется вносить изменений в характер проводимого лечения и питания пациента. Если пациент пребывает на лечении пероральными сахароснижающими препаратами, лечение продолжают в том же режиме. Если предстоит хирургическое вмешательство с применением наркоза, изменением режима питания, то у всех больных, независимо от типа диабета и предшествующего лечения в предоперационном периоде, диабет компенсируют с помощью инсулинотерапии. Если после операции пищевой режим пациента будет обычным, то вечером перед операцией больной не ужинает, дозу вводимого инсулина уменьшают на треть. Утром пациент не завтракает, инсулин ему не вводят. Во время операции и после нее налаживается парэнтеральное питание, вводится глюкоза из расчета 5 г в час и 2 ЕД инсулина короткого действия подкожно. Проводится ежечасный мониторинг гликемии с соответствующей коррекцией дозы вводимого инсулина. При наличии гнойных процессов не всегда удастся скомпенсировать пациента в предоперационном периоде. Гнойный очаг является источником интоксикации и повышенной потребности в инсулине. Проводится максимально возможное в этих условиях снижение гликемии, устранение водно-электролитных нарушений, и больной подвергается хирургическому вмешательству. После удаления гнойного очага, введения антибактериальных препаратов, как правило, исчезает кетонурия и уменьшается потребность в экзогенном инсулине. Лечение осуществляется инсулинопрепаратами короткого действия с определением гликемии перед каждым введением инсулина. Срочные хирургические вмешательства по жизненным показаниям проводятся безотлагательно. Коррекция гликемии, водно-электролитных нарушений проводится в режиме реанимационных мероприятий, как при кетоацидозе. Инсулин вводят по методике малых доз, 1 ЕД ежечасно. Глюкоза вводится внутривенно в пределах 5 г в час в виде 5–10–20 % раствора в зависимости от потребности в жидкости. Инсулин вводится подкожно. Ежечасно определяется гликемия и корректируется доза вводимого инсулина по потребности. Следует помнить, что при постоянном введении инсулина метаболические изменения в организме пациента усугубляются не будут.

5.11. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ

Данные статистики разных стран мира свидетельствуют о возрастных особенностях сахарного диабета типа 1 в детском возрасте. Наименьшая заболеваемость сахарным диабетом у детей возраста 0–4 года, она нарастает в возрасте 5–9 лет, достигая максимума у детей 10–14-летнего возраста. При этом наблюдаются половые

различия, связанные с пубертатом. У девочек пубертат начинается на 1–2 года раньше, чем у мальчиков, соответственно у них больше в этом периоде случаев сахарного диабета в сравнении с мальчиками. В постпубертатном периоде заболеваемость диабетом уменьшается и количество больных выравнивается независимо от пола. Количество вновь выявленного диабета зависит от сезона года. В северном полушарии большинство случаев заболевания наблюдается в холодное время года с максимумом на зимние месяцы (декабрь – февраль). Наименьшее количество больных с впервые выявленным диабетом регистрируется летом. В южном полушарии также пик новых случаев диабета среди детей наблюдается в холодное время года: июль – август. У некоторых детей развитию диабета предшествовали различные вирусные инфекции. Инфекционные заболевания в раннем детстве связаны со статистически достоверным повышенным риском сахарного диабета. Большое значение на возникновение сахарного диабета у детей оказывают инфекции, перенесенные в период внутриутробного развития. Внутриутробное инфицирование вирусами коревой краснухи, Коксаки предрасполагает к развитию сахарного диабета. При этом следует учитывать степень инфекционной нагрузки на организм ребенка. Легкое течение инфекционных заболеваний оказывает тренирующее воздействие на формирующуюся иммунную систему. Широкое распространение вакцинации и снижение инфекционных болезней уменьшают возможности распознавания чужеродных антигенов и приводят к повышенному риску аутоиммунных заболеваний, в том числе и сахарного диабета.

Эпидемиологические исследования указывают на увеличение риска сахарного диабета у детей, вскармливаемых коровьим молоком. У детей, предрасположенных к сахарному диабету, выявлен высокий титр антител к протеинам коровьего молока, β -лактоглобулину и говяжьему сывороточному альбумину. Антигены к этим протеинам и β -клеткам островков поджелудочной железы сходны между собой (гипотеза антигенной мимикрии). Накопление антител, а также влияние других провоцирующих агентов с течением времени приводит к манифестации диабета типа 1. При этом в патогенезе заболевания выделяют 2 стадии.

Первая – инфицирование аутоиммунных процессов.

Вторая – деструкция β -клеток.

Выделяют 5 этапов течения сахарного диабета у детей:

- дебют сахарного диабета;
- спонтанная ремиссия диабета;
- прогрессирование диабета;
- нестабильное течение диабета в пубертатном периоде;
- стабильное течение диабета после завершения полового созревания.

Дети в основном болеют диабетом типа 1. Все характерные признаки, свойственные этому типу заболевания, проявляются у детей:

- полиурия;
- полидипсия;
- энурез;
- исхудание при повышенном аппетите.

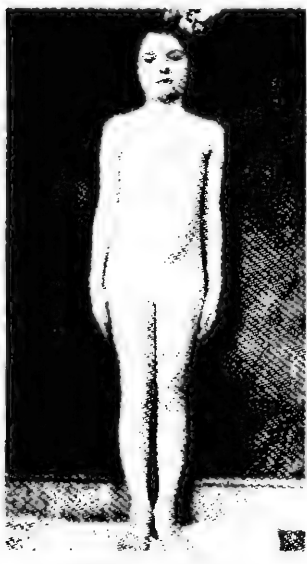


Рис. 5.35. Внешний вид больной диабетом до и после использования инсулина, 1920 год (Из книги M. Bliss "The Discovery of Insulin", Canada, McClelland & Stewart Inc, 1982)

Полидипсия часто рассматривается как привычка. Но дети пьют жидкость преимущественно дисм. Ночная полидипсия должна насторожить окружение ребенка.

Полиурия днем также может остаться незаметной, но полиактурия ночью и тем более энурез являются настораживающими признаками. Часто эти симптомы игнорируются родителями ребенка и нередко врачами. Диагностический процесс направляется на поиск заболеваний, приведших ребенка к худобе, а не на определение гликемии. Поэтому часто диабет диагностируется в состоянии кетоза, диабетической прекомы, диабетического псевдоперитонита и даже комы. В связи с этим существует расхожее мнение о галопирующем течении начала заболевания. По сути своей диабет развивается постепенно. Наиболее патогномичный симптом – потеря массы тела (рис. 5.35). Поэтому исследования гликемии при любом исхудании ребенка позволяют диагностировать диабет своевременно.

У девочек пубертатного периода дебют диабета может проявляться исчезновением уже устоявшихся регулярных месячных.

Характерным признаком для детей с кетозом является развитие диабетического рубеоза, стойкого румянца на щеках, лбу, подбородке, обусловленного парезом капилляров вследствие гипергликемии. Часто у детей наблюдается ксантодермия – желтое окрашивание ладоней, подошв, носо-губного треугольника вследствие отложения каротина в коже.

После начала лечения инсулином и достижения компенсации диабета может наблюдаться "спонтанная" ремиссия диабета. Она проявляется тем, что потребность в инсулине снижается до менее чем 0,5 ЕД/кг/сут. Время наступления ремиссии от 1 до 6 мес. от начала инсулинотерапии. Полагают, что ремиссия обусловлена снижением количества антигенов на поверхности β -клетки с началом инсулинотерапии. Снижение гипергликемии уменьшает апоптоз инсулиноцитов и стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц. Благодаря этому сохраняется остаточная секреция инсулина. Ремиссия может длиться

1–12 мес. Необходимо ли продолжать инсулинотерапию во время ремиссии? Как свидетельствуют данные наблюдений и исследований, необходимо. Доза инсулина должна быть достаточно малой, чтобы не вызвать гипогликемию. Продолжение инсулинотерапии необходимо по двум причинам. Во-первых, экзогенный инсулин позволяет дольше сохранить остаточную функцию β -клеток. И, во-вторых, психотравмирующий аспект инсулинотерапии. Ремиссия всегда заканчивается, и необходимо возобновлять инсулинотерапию вновь. Именно это служит тяжелым психотравматизирующим ударом для ребенка и его семьи. Возникает отчаяние, осознание безысходности, собственной неполноценности. Возобновление инсулинотерапии всегда переносится тяжелее, чем начало ее.

У детей младшего возраста сахарный диабет часто протекает на фоне мальдигестии (нарушение переваривания пищи) и мальабсорбции (нарушение всасывания пищевых ингредиентов в кишечнике). Причиной тому уменьшение выделения ферментов и бикарбонатов поджелудочной железой, а также дискинетические расстройства желчных путей. В результате несогласованного поступления желчи и соков поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку нарушается эмульгирование жиров и снижается активность ферментов поджелудочной железы. Ребенка беспокоят вздутие живота, метеоризм, учащение испражнений, иногда боли по всему животу. Испражнения обильные, маслянистые, иногда пенящиеся с неприятным запахом. Непереваренная пища подвергается микробному брожению в толстой кишке. Увеличивается количество гнилостной микрофлоры и уменьшается пул бифидофлоры. Подобный дисбиоз способствует колонизации нижних отделов тонкой кишки, нарушению пристеночного переваривания и всасывания питательных веществ. Нарушается синтез витаминов группы В. В связи с мальабсорбцией течение диабета становится лабильным. У детей возникают гипогликемии при незначительной физической нагрузке. Дети требуют сладкой пищи, что еще более декомпенсирует течение диабета. На этом фоне возможно прогрессирование диабетической полинейропатии, энтеропатии в частности, что усугубляет проявления мальдигестии и мальабсорбции. Часто детей беспокоит зуд, девочек – вагинальный.

Особенности течения сахарного диабета в пубертате обусловлены половым становлением, ускоренным ростом и развитием ребенка, изменением психологического состояния ребенка, осознанием своей неполноценности, даже некоторым негативизмом к себе и своему будущему. Последнее становится причиной плохого отношения к выполнению рекомендаций по лечению диабета. В течении заболевания появляются черты лабильности со значительными перепадами гликемии.

К особенностям детского диабета относится задержка сомато-полового развития при длительно и устойчиво декомпенсированном диабете (синдром Мориака).

Дети отстают в росте, у них наблюдается гепатомегалия, ожирение по кушинговидному типу с преимущественным отложением жира на передней брюшной стенке при относительно худых нижних конечностях.

Лечение. Инсулинотерапия осуществляется генноинженерными человеческими инсулинами и аналогами инсулина. Доза препарата зависит от возраста ребенка, составляя:

- 0–6 лет – 0,1–1,3 ЕД/кг/сут
- 7–10 лет – 0,2–1,2 ЕД/кг/сут
- 11–14 лет – 0,5–2,0 ЕД/кг/сут

Потребность в инсулине с возрастом увеличивается, достигая 1,5–1,8 ЕД/кг/сут. Наибольшее увеличение потребности в инсулине наблюдается в период пубертата: 1,5–1,7 ЕД/кг/сут.

Это необходимо для нормального роста и развития. Половые гормоны обладают выраженным анаболическим действием. Для обеспечения пластических процессов необходимо усиление энергетического обмена, что достигается увеличением потока глюкозы в инсулинзависимые ткани.

Принятой схемой инсулинотерапии является интенсифицированная инсулинотерапия инсулиновыми аналогами. Аналоги можно вводить во время еды или сразу после приема пищи. Короткое время действия аналога позволяет избежать гипогликемических состояний, а также необходимости жесткого режима питания с неперенными перекусами. Младшим детям возможна терапия с комбинацией инсулинов средней продолжительности действия, подросткам с их активным способом жизни может проводиться только интенсифицированная инсулинотерапия.

Питание детей должно быть физиологическим, разнообразным. Расширение рациона питания легкоусвояемыми углеводами допускается при устойчиво компенсированном диабете и под осознанным самоконтролем.

Основным критерием успешной компенсации является отсутствие гипогликемий.

При впервые выявленном диабете часто снижение гликемии, исчезновение глюкозурии происходят очень медленно. Приходится жертвовать критериями качественного контроля, но избегать гипогликемий. Почечный порог к глюкозе восстанавливается в течение 1–2 мес. от начала инсулинотерапии. Его нестабильность также вносит долю в лабильность течения сахарного диабета у детей. Необходимо постепенно, постоянно, без гипогликемий доходить до показателей эффективного контроля сахарного диабета.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Эпидемиология сахарного диабета в мире и в Украине.
2. Классификация сахарного диабета.
3. Составить схему патогенеза сахарного диабета типа 1.
4. Патогенетические особенности сахарного диабета типа 2.
5. Критерии диагностики сахарного диабета.
6. Оценить тест толерантности к глюкозе и гликемический профиль.
7. Клинические особенности сахарного диабета типа 1 и типа 2.
8. Диабетические ангиопатии. Классификация, патогенез, клиника, лечение.

9. Диабетические микроангиопатии. Патогенез, клиника, лечение.
10. Оценить современные классификации диабетической ретинопатии.
11. Диабетическая нефропатия. Механизмы и стадии развития.
12. Составить алгоритм профилактики и лечения диабетических микроангиопатий.
13. Диабетическая нейропатия. Классификация, патогенез, лечение.
14. Особенности лечения сахарного диабета у детей и подростков.
15. Диабет и беременность. Составить схему ведения больных.
16. Особенности диагностики и лечения диабета у хирургических больных.
17. Принципы терапии сахарного диабета.
18. Диетотерапия сахарного диабета.
19. Рассчитать диету для конкретного больного диабетом. Определить количество хлебных единиц в суточном рационе.
20. Оценить место диетотерапии в профилактике сахарного диабета.
21. Инсулинотерапия сахарного диабета типа 1.
22. Рассчитать дозу инсулина для конкретного больного.
23. Предложить схему интенсифицированной терапии диабета.
24. Оценить роль аналогов инсулина в терапии диабета.
25. Классификация пероральных сахароснижающих средств.
26. Оценить преимущества пероральных сахароснижающих препаратов различных групп.
27. Оценить роль дозированной физической нагрузки в компенсации сахарного диабета.
28. Неотложные состояния при сахарном диабете.
29. Предложить алгоритм лечения сахарного диабета типа 2.
30. Составить схему лечения диабетической комы.
31. Предложить алгоритм диагностики и лечения гипогликемической комы.
32. Составить схему дифференциальной диагностики неотложных состояний при сахарном диабете.
33. Оценить перспективные методы лечения сахарного диабета.

Ожирение

Проф. Боднар П. Н., доц. Михальчишин Г. П.

Ожирение – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в организме. Оно является медико-социальной проблемой значительной части мира и отрицательно отражается на работоспособности и продолжительности жизни людей. Серьезную угрозу жизни больных ожирением составляют сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2.

6.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ожирение является распространенным заболеванием во всём мире, и это дало право ВОЗ провозгласить его глобальной эпидемией. Средняя распространенность ожирения в мире составляет 30 %, а в высокоразвитых странах (США, Германия, Великобритания) – 45–50 % всего населения. В России 30 % людей трудоспособного возраста имеют ожирение (ИМТ больше 30 кг/м²) и 25 % – избыточную массу тела (ИМТ больше 25 кг/м²). Эксперты ВОЗ предполагают, что к 2025 году число больных с ожирением в мире составит 300 млн человек (табл. 6.1, рис. 6.1, рис. 6.2).

Таблица 6.1

Распространённость ожирения (ИМТ больше 30 кг/м²)
в % к общему числу жителей в некоторых странах мира
в 90-е годы XX века (ВОЗ, 1999)

Страна	Мужчины	Женщины	Страна	Мужчины	Женщины
США	23,7	29,8	Нидерланды	10,4	16,9
Германия	9	36,8	Австрия	9,8	12,9
Канада	18	21,6	Иран	3,9	8,7
Великобритания	17	19,5	Япония	2,7	3,6
Финляндия	16	13	Китай	2,2	2,6

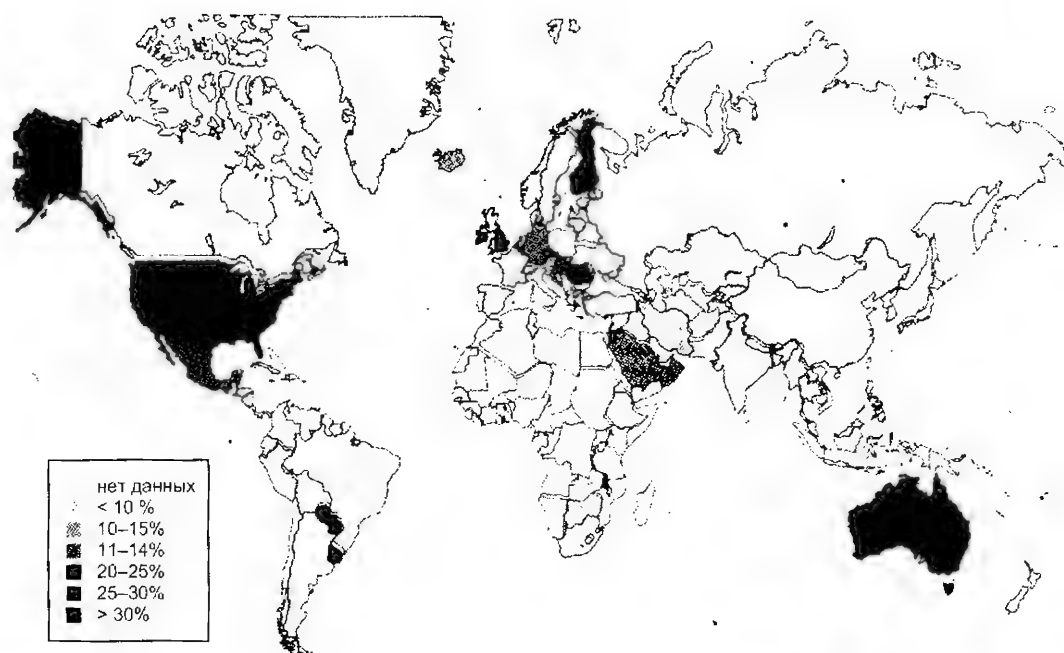


Рис. 6.1. Распространенность ожирения в мире среди мужчин (по IDF, 2003)



Рис. 6.2. Распространенность ожирения в мире среди женщин (по IDF, 2003)

Больные ожирением страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ИБС) в 2–4 раза чаще, у 90 % больных сахарным диабетом типа 2 имеется ожирение. У них чаще наблюдаются нарушения функции гепато-билиарной (холелитиаз, холестаз, жировой гепатоз) и опорно-двигательной системы. Имеется прямая взаимосвязь между избыточной массой тела и общей смертностью. Прямые и косвенные затраты на лечение ожирения в США составляют около 10 % всего государственного бюджета на здравоохранение.

6.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ожирение по своей природе является многофакторным заболеванием. Имеют значение внешние, внутренние, демографические, социальные, гормональные и наследственные факторы. Среди них особое значение имеют внешние факторы – переедание, гиподинамия, стрессовые ситуации, курение, употребление алкоголя.

К внутренним факторам относится прежде всего возраст больных. Известно, что частота ожирения резко нарастает с возрастом. Поэтому некоторые выделяют даже специальную форму “ожирения взрослых”. Определённая роль среди внутренних факторов принадлежит нарушениям функции центров аппетита, насыщения. Важное значение имеют беременность и роды. Имеет значение наличие “синдрома ночной еды”, снижение адаптивного термогенеза, при котором лишние калории превращаются в жир, а не в тепло.

Демографические факторы связаны с увеличением продолжительности жизни, женским полом, расовой и национальной принадлежностью. Определённое значение имеют социальные факторы – уровень образования и обеспеченности, трудоустройство, родственники. Наследственные факторы в развитии ожирения обусловлены снижением активности гормонозависимой липазы в жировой ткани и снижением чувствительности к лептину центра насыщения.

Гормональные факторы – гиперинсулинемия, избыток кортизола, недостаток эстрогенов – играют важную роль в развитии первичного и особенно вторичного ожирения. В последнее время роли жировой ткани уделяется большое внимание. По морфологическому строению выделяют белую и бурую жировую ткань. Основу её составляют клетки, называемые липоцитами. Установлено, что липоциты белого цвета содержат нейтральные жиры, которые и синтезируются в клетках. Липогенез активируется гормонами посредством рецепторов на поверхности липоцита. Белая жировая ткань находится в подкожной жировой клетчатке, сальнике, забрюшинном пространстве.

Бурая жировая ткань располагается вдоль аорты, крупных сосудов, внутренних органов. В липоцитах этого вида ткани содержится много цитохрома, который окрашивает клетку. Липоциты бурого цвета гораздо меньшего размера. К ним больше подходит волокон симпатического отдела, что даёт основание предполагать их активную нейроэндокринную функцию. Сегодня есть серьёзные доказательства, что жировая ткань является эндокринным органом, в котором образуются цитокины, гормоны, обеспечивающие гомеостаз энергии.

Активными гормонами жировой ткани являются лептин, адипонектин и резистин. Гормон лептин является продуктом Ob-гена, продуцируемого в липоцитах белой жировой ткани. Уровень гормона в крови коррелирует с массой жировой ткани. Лептин – липостатический гормон, который регулирует гомеостаз энергии. Он действует на аркуатные ядра гипоталамуса и регулирует пищевое поведение.

Высокие концентрации лептина наблюдаются при инсулинорезистентности, а низкие коррелируют с угнетённым иммунным ответом.

Адипонектин синтезируется в липоцитах и находится в обратной зависимости с массой жировой ткани и в прямой зависимости с чувствительностью тканей к инсулину. Он повышает чувствительность ткани печени, мышц к инсулину, подавляет глюкогенез печени, стимулирует окисление жирных кислот в мышцах. Высокие концентрации адипонектина повышают чувствительность тканей к инсулину, а низкий уровень сопровождается появлением метаболического синдрома и сахарного диабета.

Резистин изучен недостаточно. Известно, что этот гормон является антагонистом адипонектина. Его содержание повышается при инсулинорезистентности, а невысокий уровень сопровождается повышением чувствительности к инсулину. Определённую роль в развитии ожирения играет фактор некроза опухолей α (ФНО α) и ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), которые синтезируются в жировой ткани. Поэтому складывается впечатление, что абдоминальное ожирение в первую очередь является следствием эндокринных расстройств жировой ткани и гипоталамо-гипофизарной системы. В качестве пусковых механизмов выступают факторы внешние, внутренние, демографические, социальные, наследственные и гормональные, о которых шла речь выше.

6.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее удобной для практической деятельности является классификация ожирения, предложенная И. И. Дедовым, Г. А. Мельниченко и В. В. Фалеевым (2000), которую мы приводим с некоторой модификацией (табл. 6.2).

ВОЗ (1995) рекомендовала классифицировать ожирение по индексу массы тела (ИМТ). Он рассчитывается по формуле – масса тела человека (в кг), делённая на величину роста, выраженную в метрах и возведённую в квадрат (табл. 6.3).

$$\text{ИМТ} = \frac{W}{H^2};$$

где W – масса тела, (кг), H – рост, м

Для определения типа ожирения используются показатели окружности талии, бедер, их соотношение. В пользу абдоминального ожирения свидетельствует окружность талии ≥ 102 см, окружность бедер > 94 см и соотношение ОТ/ОБ $> 1,0$ у мужчин. Показатели женщин будут: окружность талии ≥ 88 см и соотношение ОТ/ОБ $> 0,85$.

Иногда используют очень простую и доступную классификацию ожирения в зависимости от характера распределения жира: туловищное и периферическое ожирение.

Классификация ожирения

Первичное ожирение

I. Алиментарно-конституциональное

1. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное):

а) с компонентами метаболического синдрома

б) с развёрнутой симптоматикой метаболического синдрома

2. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное).

а) синдром ночной еды

б) сезонные аффективные поведения

в) с гиперфагической реакцией на стресс

3. С выраженными нарушениями пищевого поведения:

г) с синдромом Пиквика

д) со вторичным поликистозом яичников

е) при пубертатно-юношеском диспитуитаризме

ж) смешанное

Вторичное ожирение с синдромом гиперандрогении

I. С установленным генетическим дефектом

Известные генетические синдромы и дефекты

II. Церебральное

1. Опухоли, травмы головного мозга

2. Системные поражения мозга, инфекционные заболевания

3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром "пустого" турецкого седла

4. На фоне психических заболеваний

III. Эндокринное

1. Гипотироидное

2. Гипоталамо-гипофизарное

3. Гипоовариальное

4. Гиперкортикоидное

Таблица 6.3

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Норма	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	> 40,0	Чрезвычайно высокий

Туловищное ожирение характеризуется отложением жира в верхней половине туловища, на животе, лице и в виде висцерального жира. Его называют ещё андронидное, центральное, верхнее, “яблокоподобное”, висцеральное, абдоминальное. Туловищное ожирение развивается преимущественно у взрослых. Этот тип ожирения сопровождается гипертрофией липоцитов. Для него характерна инсулинорезистентность, составляющая основу метаболического синдрома.

Периферическое ожирение (гиноидное, глутеофemorальное) характеризуется распределением жира в области ягодиц и бёдер. Оно развивается с детства и сохраняется во взрослом состоянии и называется ещё “ожирением в течение жизни”.

6.4. КЛИНИКА

Больные ожирением чаще всего предъявляют жалобы на одышку, боли в области сердца, сердцебиение, головную боль, общую слабость, боли в суставах, животе, правом подреберье, пастозность кожи нижних конечностей, снижение работоспособности, потливость, нарушение менструальной функции, снижение либидо.

При внешнем осмотре можно хорошо различить первичное и вторичное ожирение. В зависимости от характера распределения жира в первичном выделяют два типа ожирения: андронидный (туловищное, верхнее, висцеральное, “яблокоподобное”) и гиноидный (периферическое, нижнее, глутеофemorальное, “грушеподобное”). Андронидное чаще всего развивается у мужчин и является наиболее неблагоприятным для здоровья. На его фоне развиваются метаболический синдром с присущими ему поражениями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом типа 2, дислипидемией. Выдающийся российский художник Б. М. Кустодиев (1878–1927) в картине “Купчиха за чаем” изобразил женщину с избыточным весом, у которой ожирение, вероятно, алиментарно-конституционального генеза (рис. 6.3).

Гиноидное ожирение чаще развивается у женщин, и для него характерно поражение опорно-двигательного аппарата – позвоночника, суставов, нижних конечностей.

Для вторичного ожирения характерны проявления соответствующих заболеваний: генетических, церебральных и эндокринных (рис. 6.4, 6.5).

Группа экспертов ВОЗ по ожирению (1997) определила риск потери здоровья, связанный с ожирением. Увеличение этого показателя более чем в три раза характерно при наличии сахарного диабета типа 2, заболеваний жёлчного пузыря, дислипотеинемии, дыхательной недостаточности. При наличии ожирения в 2–3 раза увеличивается риск ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, остеопороза, гиперурикемии. У этих же больных увеличивается риск рака молочных желёз у женщин в постменопаузальный период, рака эндометрия, толстой кишки, синдрома поликистозных яичников, патологии беременных и новорождённых. У женщин, больных ожирением, нарушается менструальная функция, развивается бесплодие; у мужчин – гинекомастия и гипогонадизм.



Рис. 6.3. Б. М. Кустодиев. “Купчиха за чаем (Купчиха на балконе)”, 1918 год



Рис. 6.4. Ожирение у женщины 34 лет, вес – 290 кг

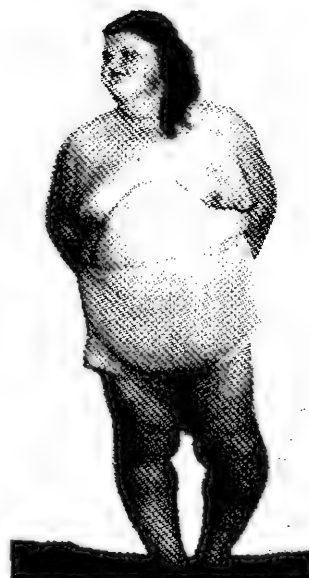


Рис. 6.5. Церебральное ожирение у больной 25 лет

6.5. ДИАГНОЗ

Для диагностики ожирения рекомендуется использовать алгоритм обследования больных с ожирением (схема 6.1).

Наиболее адекватным показателем ожирения является величина индекса массы тела, которая тесно связана с общим количеством жира в организме. Идеальным показателем индекса массы, отражающим нормальную массу тела, есть 18,5–24,9 кг/м².

Для диагностики ожирения определяют окружность талии и бедер, их соотношение, о чём говорилось выше. Наиболее принятым методом определения количества жировой ткани есть денситометрия – ультразвуковая и особенно рентгенологическая.

Простым, хотя и неточным методом определения количества жировой ткани является измерение толщины кожной складки. Оно проводится в области двуглавой и трёхглавых мышц плеча, подлопаточной области, над гребнем подвздошной кости. Толщина кожной складки у мужчин с нормальной массой тела составляет 51 мм, а у женщин – 70 мм.

Предложены специальные формулы для расчёта относительного количества жировой ткани в процентах:

$$\text{Для мужчин: } M = 1,218 \times (W/H^2) - 10,13$$

$$\text{Для женщин: } M = 1,480 \times (W/H^2) - 7,0$$

где W – масса тела, кг; H – рост, м.

С целью определения типа ожирения и оценки степени нарушения обмена веществ необходимо исследовать уровень глюкозы крови, холестерина, триглицеридов, липопротеинов, гормонов.

Схема 6.1.

Алгоритм обследования больных ожирением



6.6. ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения ожирения важно оценить состояние больного, выявить сопутствующие заболевания и факторы, способствующие его развитию. Основу лечения составляет диетический режим с ограничением энергетической ценности пищи преимущественно за счёт жиров. Реальной целью лечения ожирения является снижение массы тела на 5–10 % в течение 3 месяцев. Такой подход даёт возможность снизить общую смертность на 20 %, смертность от онкологических заболеваний – на 40 %, риск развития сахарного диабета – на 50 % (рис. 6.6).

Рекомендуемое соотношение белков, жиров и углеводов регламентировано. При этом белки должны составлять 15–20 %, количество жиров – ниже 30 %, причём содержащие насыщенные жирные кислоты не должны превышать 10 %, а количество углеводов – в пределах 50–55 %.

Среди продуктов, богатых белками, следует назвать продукты животного происхождения – мясо, рыба, молочные продукты, яичный белок – и продукты растительного происхождения – фасоль, горох, соя, грибы, злаки. Желательно часть животных белков заменять растительными, отдавать предпочтение продуктам моря.

Основными источниками жиров животного происхождения являются масло, сало, жирные сорта мяса, рыбы, колбасы, молочные продукты. Необходимо отдавать

предпочтение жирам растительного происхождения: подсолнечное, кукурузное, оливковое масло.

Среди углеводов желательны использовать медленно усваиваемые углеводы: хлебные изделия из муки крупного помола, особенно богатые клетчаткой отруби пшеницы, ржи, которые стимулируют перистальтику кишечника, обладают гипохолестеринемическим и сахароснижающим действием. С этой целью используют и микрокристаллическую целлюлозу.

Для рационального питания имеет значение: медленный приём пищи, медленная еда, исключение продуктов, стимулирующих аппетит (бульоны, соленья, маринады, специи, копчёности, алкоголь). Следует учитывать, что диетическое лечение ожирения должно быть пожизненным. Средняя калорийность пищи должна составлять 600–1200 ккал в сутки. Опыт показывает, что лечебное голодание, раздельное питание не имеют перспектив в терапии ожирения.

Важным компонентом лечения ожирения являются физические нагрузки. Они должны быть строго индивидуализированными, с учётом возраста, физических возможностей, наличия сопутствующей патологии.

Больным с умеренным ожирением показаны ходьба, плавание, теннис, гимнастика, водные процедуры. Повышение физической активности необходимо проводить постепенно от 30 мин, трижды в неделю до 45 минут 5 раз в неделю. Физическая активность, как и субкалорийное питание, должны соблюдаться постоянно.

Важным компонентом лечения больного ожирением является поведенческая терапия. Она поможет пациенту осознать свои пищевые привычки, обстоятельства, способствующие переизбытку, осознать и обдумать необходимые изменения и реализовать их. Важно проводить среди людей просветительскую работу по профилактике ожирения и хронических заболеваний.

Медикаментозная терапия ожирения включает анорексигенные препараты, снижающие потребление пищи (фепрапон, дезопимон, теронал). Эти препараты имеют психотропный эффект, поэтому их длительное применение не показано.

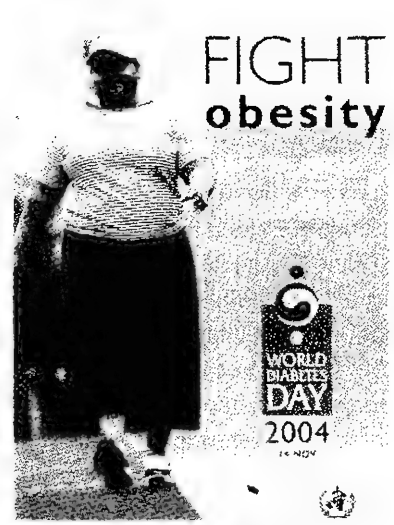


Рис. 6.6. Борьба с ожирением – профилактика диабета.

Из препаратов, действующих на центр насыщения, используется сибутрамин (меридиа). Он снижает потребление пищи, быстро вызывает чувство насыщения. Препарат меридиа назначается по 10–15 мг, одна капсула один раз в сутки независимо от приёма пищи на фоне субкалорийной диеты.

Перспективным в терапии ожирения является использование препаратов, тормозящих всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте путём блокады панкреатической липазы. Среди них – орлистат (ксеникал). Он применяется по одной капсуле в 120 мг с каждым приёмом пищи трижды в сутки в течение 1–2 лет.

В лечении ожирения показано использование антидиабетических средств – метформина и акарбозы. Положительный эффект оказывают и энтеросорбенты.

Перспективными в терапии ожирения являются гормональные препараты: агонисты холецистокинина, лептина, глюкагоноподобного пептида-1.

В последние годы популярными становятся хирургические методы лечения ожирения. Среди них метод липосакции (аспирации) – удаления жировой ткани с помощью вакуумного разрежения. Это метод эстетической хирургии, предусматривающий удаление 5 л жира из подкожной клетчатки. В последние годы стали использовать мегалипосакцию с удалением 10–20 литров подкожного жира.

Среди хирургических методов лечения ожирения используются операции на тонкой кишке, желудке, лапароскопические вмешательства, применение эндогастрального баллона, межкишечного анастомоза (сьюноилеостунтирования). Лечение ожирения является дорогим, сложным, не всегда успешным и требует огромных усилий от больных.

Очень важное место должна занимать профилактика, предупреждение ожирения. В этом главное место принадлежит здоровому образу жизни.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Классификация ожирения.
2. Предложить схему дифференциальной диагностики ожирения.
3. Рассчитать свой индекс массы тела (ИМТ).
4. Определить критерии абдоминального ожирения.
5. Изучить распространенность патологии внутренних органов у людей с избыточным весом.
6. Составить алгоритм лечения ожирения.
7. Определить место диетотерапии, медикаментозного и хирургического лечения ожирения.

Заболевания надпочечных желез



Проф. Боднар П. П., доц. Комиссаренко Ю. И.

7.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Надпочечные железы представляют собой парный внебрюшинный орган, расположенный у верхних полюсов почек, латеральнее позвоночника, на уровне ThXII и LI позвонков. Каждый надпочечник имеет массу в среднем 4 г, которая не зависит от пола и массы тела. Каждая железа снабжается кровью трех артерий за счет *a. suprarenalis superior* (от *a. phrenica inferior*), *a. suprarenalis media* (от *aorta abdominalis*), *a. suprarenalis inferior* (от *a. renalis*). Иннервация надпочечников осуществляется за счет *n. splanchnicus major* через *plexus coeliacus et plexus renalis*. Кроме чревных нервов, к надпочечникам идут волокна блуждающего и диафрагмального нервов (рис. 7.1).

Надпочечные железы состоят из коркового и мозгового вещества. Мозговое вещество состоит из хромаффинных элементов (эндокриноцитов), а также большого количества безмиелиновых нервных волокон и ганглиозных (симпатических) мультиполярных нейронов. Хромаффинные клетки секретируют адреналин и норадреналин (катехоламины). На долю коркового слоя у взрослого человека приходится около 90 % ткани. Этот слой состоит из трех зон: наружной – клубочковой, средней – пучковой и внутренней – сетчатой. Клубочковая зона находится непосредственно под капсулой, занимает примерно 15 % объема коркового слоя и вырабатывает гормон альдостерон. На долю пучковой зоны приходится около 75 % коркового вещества, ее клетки богаты холестерином и вырабатывают в основном кортизол (гидрокортизон). Клетки сетчатой зоны также продуцируют кортизол и вырабатывают половые гормоны – андрогены и эстрогены. Гормоны коркового вещества надпочечников по химической структуре являются производными циклопентанпергидрофенантрена, в основе их химической структуры лежит стероидное кольцо из 17 атомов углерода.

Основным глюкокортикоидом у человека является кортизол, избыток или недостаток которого сопровождаются угрожающими жизни сдвигами (табл. 7.1). В регуляции секреции кортизола принимают участие по меньшей мере 4 механизма, регулирующих функцию гипоталамо-гипофизарной системы: циркадный, стресс, принцип обратной связи, стимуляция цитокинами.

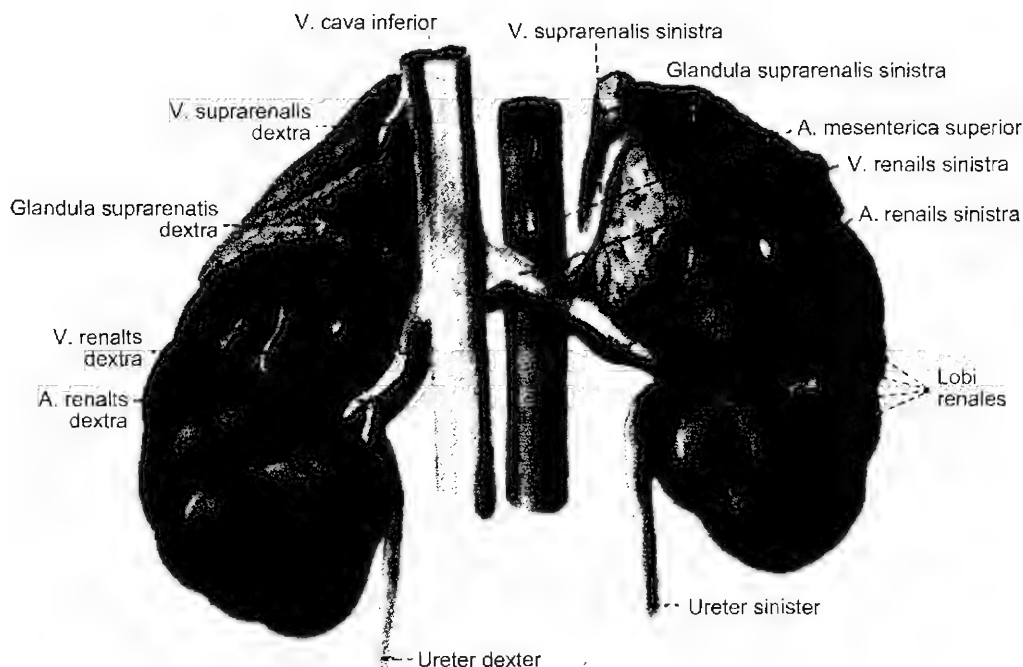


Рис. 7.1. Анатомия надпочечных желез (по Р. Д. Синельникову)

Таблица 7.1

Эффекты глюкокортикоидов и их основные ткани-мишени

Ткань и органы-мишени	Эффекты глюкокортикоидов
Печень	Повышают экспрессию ферментов глюконеогенеза как непосредственно, так и путем усиления эффектов других гормонов глюконеогенеза
Жировая ткань	Усиливают липолиз (потенцируя катехоламины, гормон роста) и освобождение свободных жирных кислот
Периферические метаболиты глюкозы	Поддерживают уровень тощачковой глюкозы плазмы (антигипогликемический эффект), повышают уровень глюкозы плазмы в период стресса (гипергликемический эффект). Уменьшают захват глюкозы мышечной и жировой тканью
Кожа и соединительная ткань	Антипролиферативное действие на фибробласты и кератиноциты
Костная ткань	Угнетают синтез костной ткани, потенцируют распад мышечных фибрилл и образование белка – субстрата глюконеогенеза, снижают синтез коллагена и уровень гиалуронидазы

Метаболизм кальция	Уменьшают всасывание кальция, магния и фосфатов в желудочно-кишечном тракте; повышают экскрецию кальция с мочой.
Рост	Необходимы для нормального роста. Избыток угнетает процесс роста у детей (уменьшает количество соматостатина и соматомедина).
Иммунная система и клетки крови	Индуктируют возрастную инволюцию тимуса. Ингибируют пролиферацию лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и процессинг антигенов. Уменьшают секрецию IL-1, IL-6, TNF- α . Повышают количество циркулирующих гранулоцитов, увеличивая их освобождение из костного мозга и период полураспада. Уменьшают выход и миграцию из сосудистого русла клеток воспаления. Ингибируют продукцию лейкотриенов и простагландинов.
Молочные железы	Влияют на эпителий молочных желез.
Легкие	Стимулируют секрецию сурфактанта альвеолярными клетками тип II.
Сердечно-сосудистая система	Поддерживают сердечный выброс и сосудистый тонус, усиливают эффекты вазоконстрикторов (катехоламинов, ангиотензина II).
Почки	Поддерживают скорость клубочковой фильтрации. Оказывают воздействие на минералокортикоидные рецепторы, в избытке – вызывают гипокалиемию.
Гонады	В избытке – угнетают функцию гонад за счет влияния на секрецию гонадотропинов.
Психические функции	Эукортизолемиа поддерживает эмоциональный баланс. Повышают аппетит. Супрессивно влияют на быструю фазу сна. В избыточных количествах – повреждают память, способствуют билатеральной атрофии гиппокампа. Повышают внутриглазное давление.

Альдостерон – основной минералокортикоид человека, регулирующий водно-солевой обмен, в первую очередь обмен ионов натрия, калия, водорода. Секрецию альдостерона регулирует главным образом концентрация калия в сыворотке крови и активность ренин-ангиотензиновой системы. АКТГ имеет незначительное влияние на секрецию альдостерона. Избыток минералокортикоидов обуславливает артериальную гипертензию, а недостаток – гиперкалиемию, которые могут оказаться несовместимыми с жизнью (табл. 7.2).

Андрогены надпочечникового происхождения. Кора надпочечников выделяет следующие андрогенные стероиды: дегидроэпиандростерон, его сульфат и андростендион. Все эти вещества являются слабыми андрогенами, однако в периферических тканях они могут превращаться в сильный андроген тестостерон. В печени и жировой ткани из андрогенов надпочечникового происхождения образуется эстрогенное вещество – эстрон. Кроме кортикотропина, стимулирующего секрецию андрогенов,

в надпочечнике существуют и другие регулирующие факторы (особенно в пубертатном периоде). Вклад надпочечных андрогенов в общий андрогенный пул взрослого мужчины незначителен в сравнении с тестостероном яичек, в то время как у женщин кора надпочечников является основным источником андрогенов. Избыток секреции андрогенов у женщин приводит к вирилизации. У мужчин же как избыток, так и недостаток секреции андрогенов надпочечниками может проходить незамеченным. У женщин андрогены надпочечных желез играют роль в поддержании нормального роста волос в паховой области и на лобке, а также, возможно, в формировании либидо.

Таблица 7.2

Механизм действия альдостерона

Влияние на минеральный обмен	Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в канальцах почек, способствует задержке натрия в организме, увеличивает уровень натрия в крови. Одновременно уменьшает реабсорбцию калия в почечных канальцах, способствует выделению калия из организма и уменьшает его содержание в крови
Влияние на водный обмен	Альдостерон задерживает воду в организме, увеличивает реабсорбцию ее в почечных канальцах
Влияние на артериальное давление	Альдостерон способствует повышению АД, так как под влиянием альдостерона задерживаются натрий и вода в стенках артерий и они становятся более чувствительными к прессорному действию катехоламинов
Влияние на воспалительный процесс	Альдостерон стимулирует воспаление

7.2. ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)

Различают первичную и вторичную хроническую надпочечниковую недостаточность. Первая вызывается поражением коркового слоя надпочечников, вторая возникает при снижении или прекращении секреции АКТГ гипофизом.

Этиология. Наиболее частыми причинами хронической недостаточности надпочечных желёз является их аутоиммунное поражение, метастазы злокачественных новообразований, кровоизлияния, инфекции, туберкулёз, адренолейкодистрофия, семейная глюкокортикоидная недостаточность. Наиболее частыми причинами первичного разрушения надпочечников являются аутоиммунные процессы и туберкулез. Важная роль принадлежит и метастазам злокачественных опухолей. Чаще остальных в надпочечник метастазируют опухоли легких, гастроинтестинального происхождения, молочных желез, почек. Иногда первое проявление лимфомы начинается с первичной надпочечниковой недостаточности. Болезнь Аддисона часто вызывается инфекционными

поражениями (грибковым, сифилитическим, бруцеллезным), гнойными процессами в надпочечниках, тромбозом сосудов, амилоидозом, глистной инвазией, лечением цитостатиками, адреналэктомией. Большинство системных грибковых заболеваний в той или иной степени обладают повреждающей способностью по отношению к коре надпочечников. Некроз надпочечников возможен при приобретенном иммунодефиците. В этом случае надпочечниковая недостаточность обычно возникает в поздние сроки синдрома иммунодефицита у пациентов с низким уровнем CD 4. В последние десятилетия отмечается рост аутоиммунного поражения надпочечников. В зарубежной литературе это заболевание описывается под названием “аутоиммунная болезнь Аддисона”. Аутоантитела к ткани надпочечника обнаруживаются у большинства больных. Предполагается генетическая предрасположенность при этой форме заболевания. Аутоантитела являются иммуноглобулинами класса M, обладают органоспецифичностью, чаще встречаются у женщин. Аутоиммунная болезнь Аддисона часто сочетается с другими заболеваниями: хроническим тиреоидитом, гипопаратирозом, анемией, сахарным диабетом, гипогонадизмом, бронхиальной астмой, и тогда надпочечниковая недостаточность является компонентом аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа I или полиэндокринного синдрома типа II. Еще в 1926 г. Шмидт описал синдром, при котором имеются аутоиммунные поражения надпочечников, цитовидной железы и половых желез (см. главу 9).

Вторичная (центральная) форма надпочечниковой недостаточности коркового вещества является следствием гипоталамо-гипофизарных нарушений, характеризуется уменьшением синтеза и секреции кортикотропина и кортиколиберина (последнюю можно выделить в отдельную форму, назвав третичной надпочечниковой недостаточностью). Такое состояние является результатом длительной глюкокортикоидной терапии, влияния опухолей мозга или гипофиза, воспалительного поражения мозга, нарушения кровоснабжения аденогипофиза, травмы черепа. Центральная изолированная форма гипокортицизма встречается крайне редко.

Патогенез. Деструктивные, атрофические процессы в корковом веществе надпочечников ведут к снижению секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов, что приводит к нарушению всех видов обмена в организме. В результате недостатка глюкокортикоидов, обеспечивающих глюконеогенез, уменьшаются запасы гликогена в мышцах и печени, понижается уровень глюкозы в крови и тканях, что приводит к адинамии и мышечной слабости. Относительный гиперинсулинизм проявляется снижением гликемии, повышением толерантности к глюкозе и снижением ее к инсулину. Характерна плоская гликемическая кривая. Ослабляется перmissive действие глюкокортикоидов на контринсулярный гормон – глюкагон, а также на адреналин. У больных часто возникают гипогликемические состояния. Глюкокортикоиды активно влияют на синтез и катаболизм белка, проявляя одновременно антикатаболическое и катаболическое действие, способствуют глюконеогенезу из белка, увеличивают поступление глюкозы из печени в кровь. При снижении продукции глюкокортикоидных гормонов угнетается синтез белков в печени, а недостаточное образование андрогенов ослабляет анаболические процессы. В силу этих причин у

больных уменьшается масса тела, в основном за счет мышечной ткани, ослабевает процесс липогенеза, синтез триглицеридов. Сдвиги водно-электролитного баланса связаны с дефицитом минералокортикоидов и снижением минералокортикоидного действия глюкокортикоидов. Недостаток альдостерона приводит к уменьшению реабсорбции натрия дистальными отделами канальцев почек, повышается экскреция его с мочой и уменьшается его содержание в клетках. Одновременно происходит задержка калия в клетках и плазме крови. Усиливается потеря натрия потовыми и слюнными железами. Гипернатрийурия вызывает повышение осмотического давления мочи в нефроне, уменьшение реабсорбции воды, потерю жидкости, что также приводит к снижению массы тела. Снижение уровня натрия в клетках приводит к их дегидратации. Увеличивается просвет мелких сосудов, снижается периферическое сопротивление. Уменьшение секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, гипонатриемия обуславливают сдвиги нормального биопотенциала клеток, снижают вазоконстрикторное действие норадреналина на сосуды и адреналина – на сердечную мышцу, что наряду с гиперкалиемией уменьшает сердечный выброс и ведет к развитию артериальной гипотензии. Физиологическая компенсация артериального давления невозможна из-за выпадения альдостерона из последовательного механизма ренин – ангиотензин – альдостерон. Дегидратация, уменьшение объема циркулирующей крови, снижение тонусов сосудов, изменение микроциркуляции являются главной причиной артериальной гипотензии при болезни Аддисона. Дефицит кортикостероидов, артериальная гипотензия, гипонатриемия, гипохлоремия приводят к угнетению секреции пепсина и соляной кислоты в желудке, трипсина в поджелудочной железе, в результате чего снижается аппетит, ухудшается пищеварение. Уменьшается стимулирующее влияние кортизола на кроветворные органы: угнетается эритропоэз и лейкопоэз. Из-за ослабления катаболического влияния гормонов на лимфоидную ткань увеличивается содержание лимфоцитов в крови. Вследствие уменьшения секреции андрогенов ослаблен синтез белка, что проявляется уменьшением массы тела, снижением тонуса мышц. Нарушается развитие вторичных половых признаков, уменьшается рост волос на лобке, в подмышечных впадинах. Снижение уровня кортизола по принципу двойной обратной связи гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников способствует повышению активности аденогипофиза, увеличению секреции кортикотропина, что проявляется усилением меланотропной активности (пигментацией кожи и слизистых оболочек) и влиянием на психоэмоциональные процессы в ЦНС. При вторичной надпочечниковой недостаточности, когда дефицит АКТГ ведет к снижению кортизола и надпочечных андрогенов, но не отражается, в большинстве случаев, на уровне альдостероновой секреции, патогенез патологического состояния будет отличным. Ряд симптомов, связанных с проявлением избытка АКТГ и снижением минералокортикоидной активности, отсутствуют.

Клиника. Больные жалуются на быструю утомляемость, мышечную слабость. Возникающая к концу дня мышечная слабость со временем нарастает, приобретая характер адинамии, и является классическим симптомом болезни Аддисона. В тяжелых случаях трудно передвигаться, говорить и даже принимать пищу. Характерна общая

астения. Сон не приносит облегчения, отмечается общая физическая и психическая вялость, что связано с нарушением всех видов обмена – электролитного, белкового, углеводного. Уменьшение или исчезновение ее наступает после компенсации надпочечниковой недостаточности.

Ранним признаком хронического гипокортицизма является прогрессирующая потеря массы тела, связанная с дегидратацией, снижением анаболических процессов, уменьшением аппетита, интоксикацией (туберкулезной) (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Частота основных симптомов хронической недостаточности надпочечных желез

Слабость, усталость	100 %
Потеря массы тела	100 %
Гиперпигментация	94 %
Анорексия	90 %
Тошнота	84 %
Рвота	81 %
Боль в животе	32 %
Запоры	28 %
Поносы	21 %
Повышенное потребление соли	19 %
Боль в мышцах	16 %

Исхудание обычно коррелирует со степенью нарушения аппетита и выраженностью желудочно-кишечных нарушений. Последние отличаются большим разнообразием: боли в животе без четкой локализации, тошнота, рвота, не приносящая облегчения. Стул чаще нерегулярный, склонность к поносу. Диспепсический синдром нередко служит причиной поздней или ошибочной диагностики. У таких больных первоначально диагностируют пищевую токсикоинфекцию, гипоацидный гастрит, спастический колит, язвенную болезнь, заболевание печени и желчного пузыря, рак желудка. В тяжелых



Рис. 7.2. Больная 54 года с гипокортицизмом после двусторонней адреналэктомии

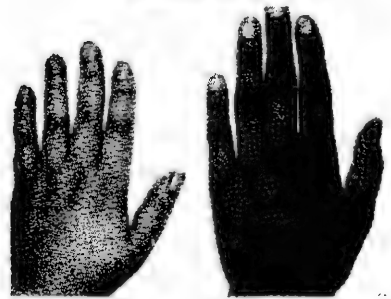


Рис. 7.3.
Болезнь Аддисона. (Заметно отличие кожной пигментации при сравнении с нормой)

случаях боль в животе сопровождается напряжением мышц передней брюшной стенки, что может служить поводом к диагнозу “острого живота” вплоть до хирургического вмешательства.

Гипотония – один из ранних и обязательных проявлений хронической надпочечниковой недостаточности, что проявляется головокружением при смене положения тела, вплоть до обморочного состояния. Это связано с нарушением тонуса сосудов, водно-электролитного баланса (гипонатриемией). В тяжелых случаях заболевания и развития аддисонического криза артериальная гипотензия достигает крайней степени – коллапса. Обычно систолическое АД менее 110–90 мм рт. ст., диастолическое АД – 70 и ниже. В редких случаях АД может оставаться нормальным или повышенным (у больных, страдающих, кроме надпочечниковой недостаточности, гипертонической болезнью). Наиболее часто это состояние встречается после двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Иценко – Кушинга.

Гиперпигментация кожи и слизистых – отличительный признак хронической первичной надпочечниковой недостаточности. В начале заболевания пигментируются открытые участки тела, подвергающиеся инсоляции (лицо, шея, тыл кисти), места трения одежды, более интенсивно окрашиваются места физиологического отложения пигмента (соски грудных желез, кожа наружных половых органов, анального отверстия). Характерна пигментация кожных рубцов, ладонных линий. Пигментация кожи носит бронзовый, золотисто-коричневый, реже – землистый оттенок, постепенно распространяясь на всю поверхность. В 40–60 % отмечается локальная пигментация слизистых оболочек (внутренней поверхности щек, губ, десен, неба, слизистой влагалища, прямой кишки) (см. рис. 7.2, 7.3).

Гиперпигментация кожи является патогномоничным симптомом первичной надпочечниковой недостаточности, что связано с повышением секреции АКТГ в 5–10 раз и никогда не обнаруживается при вторичной надпочечниковой недостаточности. Быстрое усиление пигментации кожи и слизистых свидетельствует о нарастании тяжести заболевания и является прогностическим симптомом наступления аддисонического криза – острой надпочечниковой недостаточности. У 5–20 % больных на фоне пигментированной кожи возникают депигментированные пятна (витилиго), что характерно для аутоиммунного происхождения заболевания. На это впервые обратил внимание Аддисон. Наряду с гиперпигментацией, нередко (в 25 %) отмечается потемнение волос, их выпадение.

Нервно-психические нарушения в виде быстрой психической утомляемости, апатий, ослабления памяти, раздражительности, нарушений сна, депрессии встречаются у большей половины больных. С развитием заболевания появляются снижение инициативы, оскудение мышления, негативизм. Снижается порог восприятия вкусовых, обонятельных, зрительных и слуховых раздражителей, которые нормализуются лишь после заместительной глюкокортикоидной терапии. Острые психические состояния, сопровождающиеся галлюцинациями, наблюдаются редко. У больных с недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников обнаруживаются изменения на ЭЭГ – замедление волны во всех отведениях, уменьшение числа α - и β -волн, что связано с нарушением метаболизма в мозговой ткани, вызванным снижением уровня глюкозы крови и

хронической гипогликемией. Повышение секреции АКТГ, по принципу обратной связи, также оказывает влияние на поведенческие реакции, процессы запоминания. Одним из признаков болезни Аддисона у мужчин являются снижение либидо и потенции, у женщин – олиго- и опсоменорея, в тяжелых случаях – аменорея. Обнаружено уменьшение секреции гонадотропинов, особенно ФСГ. Недостаток надпочечных гормонов нарушает репродуктивную функцию, вызывает патологию беременности.

Клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности имеет свои особенности по сравнению с первичной. Учитывая сниженный уровень АКТГ, отсутствует гиперпигментация, а минералокортикоидная секреция, как правило, сохранена. Такие проявления надпочечниковой недостаточности, как дегидратация, гиперкальциемия и гипотензия, в большинстве случаев отсутствуют.

Диагноз хронической надпочечниковой недостаточности ставится на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных исследований с учетом состояния других органов и систем. Анамнез заболевания характеризуется длительностью течения, ухудшением самочувствия в осенне-весенний период, повышенной чувствительностью к загару, уменьшением массы тела, гипотонией, меланодермией, психическими отклонениями. Наличие гиперпигментации всегда свидетельствует о наличии первичной надпочечниковой недостаточности. О туберкулезном поражении надпочечников свидетельствует наличие очагов туберкулезного поражения. С помощью компьютерной томографии и эхографии можно диагностировать туберкулезный процесс с внутринадпочечниковыми кальцификатами, опухоли, метастазы, двухстороннее увеличение надпочечников. Аспирационная биопсия надпочечников позволяет уточнить характер поражения. Наличие надпочечных аутоантител свидетельствует в пользу болезни Аддисона. Для постановки диагноза первичной надпочечниковой недостаточности применяются как прямые, так и косвенные методы исследования. К косвенным показателям относится гликемическая кривая после нагрузки глюкозой (низкое содержание глюкозы натощак, спонтанные гипогликемии); гиперазотемия, умеренная гиперкальциемия, умеренный ацидоз, исследование содержания калия и натрия в плазме крови (низкий уровень натрия и высокий уровень калия в сыворотке). Гематологическая манифестация включает нормоцитарную, нормохромную анемию, нейтропению, эозинофилию, относительный лимфоцитоз. Прямыми методами исследования определяются содержание в крови и моче АКТГ и кортикостероидов – кортизола, альдостерона, исследование экскреции с мочой 17-ОКС и 17-КС до и после назначения АКТГ. Повышается уровень АКТГ в плазме – при первичной, а снижается – при вторичной надпочечниковой недостаточности, нарушается ритм его суточной секреции. Исходное содержание в плазме кортизола, альдостерона и суточное количество 17-ОКС в моче не всегда правильно отражают функцию коры надпочечников. Поэтому более достоверными будут показатели в условиях проведения стимулирующих тестов (кратковременные и длительные пробы с АКТГ) для определения потенциальных резервов коры надпочечников. Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности должна проводиться очень тщательно, так как заместительная терапия кортикостероидами назначается пожизненно и в слу-

чае ошибочного диагноза не может быть отменена из-за подавления секреции АКТГ и развития вторичной надпочечниковой недостаточности, наблюдаемой у больших, получающих кортикостероиды по поводу других заболеваний.

Критериями степени тяжести хронической надпочечниковой недостаточности являются: лёгкая (астено-динамический симптомокомплекс; наличие снижения массы тела до 20 % от нормальной; гиперпигментация не распространена и не отчётливая; снижение АТ – систолическое до 90, диастолическое – до 60 мм рт. ст; ортостатическая гипотензия; уровень кортизола, 11-ОКС, 17-ОКС – на нижней границе нормы. Компенсация заболевания достигается диетой с увеличенным потреблением поваренной соли – 15–20 г в сутки, употребление аскорбиновой кислоты – 0,3–0,5 г три раза в сутки); средней тяжести (чётко выраженные субъективные признаки заболевания, снижение массы тела до 30 % от исходной, наличие распространенной гиперпигментации кожи, гипотензия (систолический АТ – 80, диастолический – 40 мм рт. ст); уровни кортизола, натрия крови, 11-ОКС, 17-ОКС сниженные; компенсация достигается назначением препаратов глюкокортикоидов; тяжёлая (выраженные субъективные и объективные признаки заболевания, снижение массы тела больше чем на 30 % от исходной; стойкая выраженная артериальная гипотензия (до 80/40 мм рт. ст.); наличие гипогликемии, резкое снижение уровней кортизола, натрия крови, 11-ОКС, 17-ОКС мочи, увеличение концентрации калия крови; состояние компенсируется назначением препаратов глюко- и минералокортикоидов, инфузионной терапией). Критерии компенсации:

- улучшение состояния больного (отсутствие жалоб, улучшение объективного состояния);
- исчезновение пигментации кожи;
- нормализация гемодинамических показателей (кортизола крови, 11-ОКС, 17-ОКС суточной мочи).

Примеры диагноза:

- Хроническая недостаточность надпочечных желёз (болезнь Аддисона), лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия декомпенсации.
- Ятрогенная недостаточность надпочечных желёз, лёгкая (средняя, тяжёлая) форма, стадия компенсации.

Дифференциальный диагноз следует проводить между первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью, когда вовлекаются в процесс другие эндокринные железы со снижением уровня секреции тропных гормонов гипофиза; с заболеваниями, протекающими с гиперпигментацией – пеллагрой, дерматомиозитом, склеродермией, при метастазах меланомы, циррозе печени, гемохроматозе, при хроническом отравлении тяжёлыми металлами, после лечения препаратами, содержащими мышьяк, серебро, золото, висмут; гипотонией, желудочно-кишечными расстройствами, нервной анорексией, нефритом, неврастенией, функциональным и органическим гиперинсулинизмом. Следует помнить о наследственной, национальной пигментации, индивидуальной чувствительности к солнечным лучам.

Лечение направлено на устранение процесса, вызвавшего поражение надпочечников, и замещение недостатка гормонов. Заместительная терапия синтетическими гормонами,

обладающими глюкокортикоидным, минералокортикоидным и анаболическим действием, жизненно необходима и не может быть отменена ни при каких условиях.

Для перорального применения используются синтетические аналоги глюкокортикоидного действия: кортизол, преднизолон, преднизон. Для внутримышечного и внутривенного введения используют гидрокортизона ацетат, гидрокортизона гемисукцинат или фосфат.

Кортизол (гидрокортизон) является основным в лечении надпочечниковой недостаточности. Поддерживающая доза гидрокортизона колеблется от 15–30 мг/сутки (у взрослых). Пероральный прием чаще разделяют на два 10–20 мг рано утром и 5–10 мг позже днем, но не позже 16–17 часов, во избежание нарушения сна. Иногда, при необходимости, возможно деление суточной дозы на 3 приема, т.е. введение вечернего приема.

К объективным показателям эффективного действия глюкокортикоидов относятся увеличение массы тела, прекращение тошноты и других желудочно-кишечных расстройств, уменьшение пигментации, слабости и т.д.

При средней и тяжелой форме хронической надпочечниковой недостаточности лекарственная терапия глюкокортикоидами сочетается с препаратами минералокортикоидного действия. Суточная потребность в дезоксикортикостерона-ацетате (ДОКСА) составляет 5–10 мг перорального или внутримышечного введения. Таблетки ДОКСА по 5 мг используются сублингвально, 0,5 % р-р ДОКСА применяется по 1 мл внутримышечно. Пролонгированная форма минералокортикоидов флудрокортизон (кортинеф, флоринесф) применяется по 0,05–0,2 мг/сутки в один прием утром ежедневно или через день, производится контроль артериального давления. В комплексном лечении больных с надпочечниковой недостаточностью используется диетотерапия (пища, обогащенная белком, легкоусвояемыми углеводами, витаминами, солями кальция и натрия до 10–15 г соли (сутки)), аскорбиновая кислота 0,5–1,5 г/сутки. Для заместительной терапии существует несколько важных условий. Доза и время введения препарата должны назначаться с учетом продукции и суточного ритма выделения кортикостероидов у здорового человека: 2/3 суточной дозы вводится в 7–9 ч утра и 1/3 – во второй половине дня; препараты всегда назначаются после еды; при стрессах, инфекциях, операциях, травмах доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2–3 раза по сравнению с поддерживающей дозой. Компенсация состояния и будущее больного обусловлены правильным подбором дозы препаратов, их комбинацией, аккуратностью приема, самоконтролем, а также наличием другой патологии, отягощающей хроническую надпочечниковую недостаточность.

7.3. ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этиология и патогенез. Аддисонический криз чаще развивается у лиц с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, когда они подвергаются воздействию стресса, инфекций, травм, хирургических вмешательств или дегидратации, связанной с потерей соли, рвотой, поносами.

Острая надпочечниковая недостаточность может возникать в результате тромбоза или эмболии первично поврежденных надпочечников (синдром Уотерхауса –

Фридериксена). При этом геморрагический инфаркт надпочечных желез возникает на фоне менингококковой инфекции, пневмококковой или стрептококковой бактериемии, при полиомиелите или гриппе. Синдром Уотерхауса - Фридериксена наблюдается у пациентов разного возраста, в том числе у новорожденных после родовой травмы и инфекционно-токсического воздействия.

Особую группу лиц составляют больные неэндокринными заболеваниями, в течение длительного времени принимающие глюкокортикоиды (за счет угнетения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Острое кровоизлияние в надпочечники может возникнуть при стрессе, травме, объемной операции, сенсисе, ожогах, лечении препаратами кортикотропина и антикоагулянтами, а также во время беременности.

Существует мнение, что острая надпочечниковая недостаточность является формой проявления нарушения общего адаптационного синдрома, вследствие тяжелого сепсиса и перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Селье, 1960). Таким образом, адреналовый криз обусловлен быстрым (молниеносным) уменьшением или прекращением секреции гормонов коркового вещества надпочечников. Глюкокортикоиды имеют и перmissive действие на катехоламины, глюкагон, соматотропин. Отсутствие секреции глюко- и минералокортикоидов приводит к потере ионов натрия, хлоридов, жидкости, уменьшается их всасывание в кишечнике. Возникающая гиперкалиемия приводит к нарушению сократительной способности миокарда. Превалируют эффекты инсулина, снижается уровень глюкозы крови. Гипогликемия не сопровождается усилением продукции глюкозы печенью, что иногда приводит к гипогликемической коме. Для острой надпочечниковой недостаточности характерно снижение функции почек, что сопровождается повышением уровня небелкового азота крови, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением реабсорбции воды и электролитов.

Клиника. Острая надпочечниковая недостаточность чаще развивается на фоне болезни Аддисона, когда больной подвергается стрессу, инфекционным заболеваниям, травме, оперативному вмешательству или проводится неадекватная терапия хронической надпочечниковой недостаточности.

Продолжительность адреналового криза составляет от нескольких часов до двух суток, в зависимости от степени надпочечниковой недостаточности.

Острый гипокортицизм проявляется сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными и первично-психическими нарушениями. Для него характерны: гипотензия и шок, высокая температура, дегидратационный синдром, тошнота, рвота, анорексия, слабость, апатия, депрессивные состояния, гипогликемия.

Анорексия, тошнота и рвота возрастают и приводят к снижению объема циркулирующей жидкости, гиповолемическому шоку, который сопровождается снижением давления, цианозом, одышкой, нитевидным пульсом. Боль в животе может имитировать клинику "острого живота". Температурная реакция, встречающаяся часто, возникает в результате инфекции или гипокортицизма. Гиперпигментация может помочь в постановке диагноза, как и имеющиеся гипонатриемия, гиперкалиемия, лимфоцитоз, эозинофилия, гипогликемия.

У детей синдром Уотерхауса – Фридериксена развивается очень быстро, приводя к острому спазму сосудов, кровоизлиянию и некрозу коркового и мозгового вещества надпочечников. За несколько часов ребенок становится вялым, отказывается от еды, у него повышается температура тела, возникают судороги, боль в животе, снижается давление, появляются менингеальные симптомы, ребенок теряет сознание.

Клиническая характеристика кровоизлияния в надпочечники проявляется гипотензией и шоком, повышением температуры, тошнотой, рвотой, дезориентацией, потерей сознания, тахикардией, цианозом, проявлением или резким усилением болей в области живота, спины, в боку, ригидностью мышц живота, болью в грудной клетке.

Диагноз острой надпочечниковой недостаточности устанавливается на основании анамнеза (наличие туберкулеза, аутоиммунных процессов, заболевания и травмы центральной нервной системы, операции и лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области, наличие глюкокортикоидной терапии), характерной клинической картиной и дополняется лабораторными данными. Гипонатриемия и гиперкалиемия, типичные для надпочечниковой недостаточности, возникают не во всех случаях острого состояния, а гиперазотемия обнаруживается всегда, отмечается снижение уровня глюко- и минералокортикоидов. Проведенная компьютерная томография может обнаружить двустороннее увеличение надпочечников.

Лечение. Показано немедленное введение глюкокортикоидов, минералокортикоидов и проведение противошоковой терапии. Гидрокортизона гемисукцинат вводят внутривенно струйно и капельно. Начиная лечение с внутривенного струйного введения 100–150 мг гидрокортизона сукцината, параллельно внутривенно капельно назначают по 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и 5 % раствора глюкозы с 100–150 мг гидрокортизона сукцината.

Таблица 7.4

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

Глюкокортикоидная терапия

1. Назначение гидрокортизона гемисукцината или фосфата в/в каждые 6 часов 100–150 мг в первые сутки.
2. При стабилизации состояния пациента дозу уменьшают на 50 мг каждые 6 часов.
3. Доведение терапии глюкокортикоидами до поддерживающих доз к 4–5 дню (15–20 мг утром и 10 мг в 16–17 часов, возможно *per os*) и добавление минералокортикоидов 0,05–0,1 мг/сутки утром.
4. При нестабильном состоянии или при появлении осложнений дозу гидрокортизона увеличивают до 200–400 мг/сутки.

Общие мероприятия

5. Коррекция электролитов, регидратация, ликвидация гипогликемии (внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора глюкозы).
6. Ликвидация причин, вызвавших острую надпочечную недостаточность.

Общая доза гидрокортизона на протяжении первых суток должна составить 400–600 мг, однако возможно увеличение вплоть до 1000 мг, что зависит от тяжести состояния, динамики электролитного баланса и величины артериального давления. Общее количество растворов 0,9 % хлорида натрия и 5 % глюкозы в первые сутки составляет 2,5–3,5 л. Вышеуказанная терапия продолжается до восстановления давления 100 мм рт.ст. или выхода пациента из коллапса. При стабилизации состояния пациента доза вводимого кортизона снижается на 50 мг каждые 6 часов.

Выраженная гипотензия или невозможность стабилизации давления являются показаниями для назначения минералокортикоидов. Для этого используют внутримышечные инъекции ДОКСА по 5 мг 1–2 р/сутки или фторгидрокортизон (кортинаф, флоринеф) в дозе 0,05–0,1 мг/сутки. Обязательным компонентом лечения является ликвидация причин надпочечниковой недостаточности (см. табл. 7.4).

Прогноз при возникновении острой надпочечниковой недостаточности при несвоевременных диагностике и лечении – летальный. Это во многом зависит от причин и степени обратимости поражения коры надпочечников.

7.4. ВРОЖДЁННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

Врождённая дисфункция коры надпочечных желёз (врождённая гиперплазия коры надпочечных желёз, адрено-генитальный синдром) обусловлена дефектом биосинтеза кортикостероидов, аутомомно-рецессивной природы наследования.

Этиология и патогенез. Основными дефектами стероидогенеза являются:

- дефицит P 450c21 (21-гидроксилазы): вирильная, сольтеряющая и неклассическая форма;
- дефицит P 450c11 (11-гидроксилаза).

Остальные нарушения – дефициты StAR-протеина, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и P450c17 (17-гидроксилаза) встречаются значительно реже.

Ген CYP 21 (ген фермента P 450c21) находится на коротком плече 6 хромосомы и степень его активности определяет клинический фенотип заболевания. При его значительном повреждении развивается сольтеряющая форма синдрома. При умеренной активности фермента минералокортикоидная недостаточность не развивается, а больше проявляется недостаточность кортизола. Дефицит кортизола приводит к гиперсекреции АКТГ и соответственно к гиперпродукции андрогенов и развитию вирильной формы синдрома.

Клиника врождённой дисфункции коры надпочечников зависит от уровня ферментативной блокады стероидогенеза. В зависимости от этого развивается вирильная или сольтеряющая форма. Вирильная форма, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, проявляется рано, на 9 неделе внутриутробного развития. Формирование внешних половых признаков у девочек генетически происходит под влиянием андрогенов и создаёт мужской фенотип, так называемый женский псевдогермафродитизм. Внешние половые органы характеризуются гипертрофией клитора или полной маскулинизацией гениталий. На головке пенисообразного клитора открывается уртра (рис. 7.4, 7.5).

После рождения ускоряется гетеросексуальное развитие, возникает оволосение на туловище, лобке, снижается тембр голоса. В то же время у девочек сохраняется

гипоплазированная матка и яичники. У мальчиков идёт преждевременное изосексуальное половое развитие, появляется оволосение на лобке, увеличивается половой член, возникает раннее половое влечение.

Анаболические гормоны ускоряют рост и физическое развитие детей, но эпифизарные зоны роста закрываются чаще всего в 9–13 лет, и они остаются низкорослыми. Со временем наблюдается диспропорциональное развитие туловища, конечностей, что напоминает хондродистрофию (длинное туловище, большая голова, короткие конечности). Под влиянием анаболического действия андрогенов тело приобретает мужскую архитектуру.

Сольтеряющая форма врождённой дисфункции коры надпочечных желёз, помимо признаков вирилизации, проявляется явлениями надпочечниковой недостаточности. Типичными симптомами являются слабое сосание, адинамия, рвота, гипонатриемия, гипотония, гиперкалиемия, обезвоживание, гиперпигментация. Сольтеряющая форма является по существу аддисоническим кризом – острой надпочечниковой недостаточностью. Дети часто погибают от интеркуррентных инфекций или пневмонии.

Диагноз врождённой дисфункции коры надпочечных желёз устанавливается благодаря характерным клиническим симптомам, а также наличию высокого уровня 17-ОН-прогестерона, маркера P450c21, повышенной экскреции преантриола, высоких концентраций андростендиона и дегидроэпиандростерона, высокой активности репина плазмы. Для пренатального скрининга дефицита P450c21 используется биопсия ворсин хориона с последующим молекулярно-генетическим анализом.

Дифференциальный диагноз врождённой дисфункции коры надпочечных желёз следует проводить с опухольями – андростеромой, кортикостеромой, синдромом поликистозных яичников (синдром Штейна – Левенталя). У мальчиков её необходимо дифференцировать с преждевременным половым созреванием.



Рис. 7.4. Больная с адреногенитальным синдромом



Рис. 7.5. Наружные половые органы при адреногенитальном синдроме

Лечение врожденной дисфункции коры надпочечных желёз проводится постоянной заместительной терапией глюкокортикоидами, которая подавляет биосинтез АКТГ и нормализует продукцию андрогенов. У женщин адекватная терапия способствует феминизации: развитию женского телосложения, грудных желез, нормализации менструальной функции.

Дозу кортикостероидов подбирают индивидуально под контролем уровня гормонов и их метаболитов. Первичная доза кортизона для детей может быть в пределах 25–100 мг. При необходимости после успешной терапии кортикостероидами проводят реконструкцию половых органов в зависимости от пола, который выбирает больной.

В случае сольтеряющей формы у детей используют внутривенные инфузии гидрокортизона на изотоническом растворе натрия с 5 % раствором глюкозы.

У больных прогноз для жизни благоприятен. Бывают проблемы в социальной адаптации.

7.5. ГОРМОНАЛЬНО-AКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гормонпродуцирующие опухоли надпочечных желез относятся к числу тяжелых эндокринных заболеваний. Их классификация, патогенез и клиника обусловлены морфологией их клеток, активностью и характером ими секретируемых гормонов. Опухоли различаются доброкачественным или злокачественным происхождением, а также могут быть гормонально-активными и гормонально-неактивными. Кроме того, возможны метастатические поражения надпочечников при опухолях легких, почек, молочной железы, которые являются гормонально-неактивными.

7.5.1. ГЛЮКОСТЕРОМА (КОРТИКОСТЕРОМА)

Глюкостерома встречается в 25–30 % случаев опухолей коры надпочечников, у 1/3 больных она злокачественная. У женщин глюкостерома встречается значительно чаще, чем у мужчин. У детей в большинстве случаев она злокачественная. Клинически опухоль проявляется симптоматикой синдрома Иценко – Кушинга, обусловленного опухолью коры надпочечников, в отличие от болезни Иценко – Кушинга гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового генеза.

Этиология и патогенез. Глюкостерома – типичный вариант первичного гиперкортицизма, когда, будь то аденома или карцинома, выделяется повышенное количество глюкокортикоидов, в первую очередь кортизола. Секретция избытка гормонов происходит автономно, независимо от гипоталамо-гипофизарной системы. В меньшей мере возрастает продукция минералокортикоидов и андрогенов, хотя они могут выявляться и в больших концентрациях; тогда можно заподозрить наличие карциномы. У больных с глюкостеромой также нарушается нормальный циркадный ритм секреции гормонов; он приобретает монотонный характер.

Проявления глюкостеромы обусловлены интенсивностью и продолжительностью гиперкортицизма, а высокий темп развития симптоматики и тяжелое состояние больного могут свидетельствовать о наличии злокачественной опухоли.

Повышенная секреция глюкокортикоидов по принципу обратной связи угнетает выделение кортикотропина передней доли гипофиза. Это влечет за собой постепенную атрофию кортикальной висопухоловой ткани не только поврежденного надпочечника, но и контрлатеральной надпочечниковой железы.

Патоморфология. Доброкачественная глюкостерома чаще односторонняя, но может быть и двусторонней. Размеры опухоли варьируют в пределах от 2 до 6 см. Она имеет сферическую форму, гладкую поверхность и хорошо васкуляризированную фиброзную капсулу. Остатки ткани надпочечника, из которой происходит опухоль, как правило, атрофичны и имеют вид тонкой полоски или шапочки, лежащей на капсуле опухоли. Микроскопически доброкачественные глюкостеромы являются светлоклеточными аденомами с полиморфной структурой и состоят из больших вакуолизированных клеток с зернистой пенистой цитоплазмой, богатой липидами. В более глубоком слое или у темноклеточных аденом определяются темные клетки с ядром, бедным на хроматин; полиморфизм значительно выражен.

Злокачественные глюкостеромы отличаются от доброкачественной опухоли размерами и массой. Эти параметры могут достигать относительно больших величин: сам диаметр опухоли до 20–30 см, масса – до 2–3 кг и больше. Поверхность злокачественной глюкостеромы часто неровная, могут образовываться конгломераты узлов, спаянных между собой. На разрезе опухоли в паренхиме обнаруживаются множественные очаги некроза с кровоизлияниями. Клетки опухоли мало похожи на нормальные клетки ткани и отличаются резко выраженным полиморфизмом, атипией, митотической активностью.

Клиника. Глюкостерома проявляется типичным ожирением, носящим диспластический характер с преимущественным отложением жира в области лица – “лунообразное лицо”, плечевого пояса, поясницы, живота. Верхние и нижние конечности резко истончены в результате мышечной атрофии. Избыточное отложение жира в области VII шейного позвонка приводит к образованию так называемого “климактерического горба”. Однако ожирение является не обязательным симптомом заболевания. Нередко увеличения массы тела не происходит, но отмечается лишь андрогенное перераспределение жировой ткани.

Нарушения со стороны кожных покровов встречаются достаточно часто, они дополняют внешнюю характерную картину заболевания. Трофические нарушения кожи представлены множественными широкими багрово-фиолетовыми полосами растяжения, располагающимися на нижней части живота, внутренней поверхности бедер, плеча, в области молочных желез у женщин. Изменения на коже являются следствием избытка кортизола. Кожа резко истончена, сухая с множественными пустулезными высыпаниями, петехиальными кровоизлияниями, возможны трофические язвы на голенях, микоз кожи и ногтей. У женщин отмечается гирсутизм – появление грубых, темных волос в нетипичных местах, а на голове волосы истончаются, тускнеют, выпадают. К ранним классическим симптомам относятся повышение артериального давления с выраженной головной болью, возможно появление нарушения ритма. Поражения миокарда при гиперкортицизме встречаются почти постоянно. Нередко



Рис. 7.6. Глюкоостерома у девочки 2,5 лет

развивается сердечная недостаточность с отеками и асцитом. Патогенетически вышеуказанные изменения сердечно-сосудистой системы связаны с длительной гиперкортизолемией и потенцируемыми ею эффектами катехоламинов, повышением минералокортикоидной активности, гипокалиемией (рис. 7.6).

Среди ранних проявлений глюкоостеромы выявляют нарушение половой функции. У женщин развивается олиго-, дис-, амнорея с последующим бесплодием, атрофия молочных желез, гирсутизм, гипертрофия паружных половых органов, т.е. формируется вирильный синдром. У мужчин снижается либидо, потенция, возможна атрофия яичек (табл. 7.5, 7.6).

Характерным является наличие разных степеней выраженности остеопороза, который демонстративно определяется на рентгенограмме позвоночника, ребер, черепа. Под влиянием гиперкортизолемии деминерализуется костная ткань. Изменения в костной системе зависят от тяжести, течения и продолжительности заболевания, не достигая степени распространенности, характерной для гиперкортицизма.

Нарушение углеводного обмена возникает у 80 % больных – от транзиторной гипергликемии до стероидного диабета. При этом определяется высокий уровень инсулина (С-пептида), кетоацидоз выявляется редко.

Психомоциональные изменения носят характер эмоциональной лабильности, нарушения памяти, сна, заторможенности, депрессивных состояний вплоть до развития психозов.

Нарушения водно-электролитного баланса проявляются в основном гипокалиемией. Возможное появление гиперкальциемии приводит к возникновению камней в почках.

Разделение кортикостеромы на глюкоостерому и глюкоандростерому не имеет принципиального практического значения, поскольку клиника этих опухолей, похоже, не характеризуется возникновением синдрома Иценко – Кушинга. При кортикоандростеромах признаки вирилизации выражены больше. Само по себе название “кортикостерома” больше подходит к смешанным формам, которые и чаще встречаются при опухолях надпочечников, особенно злокачественных. Чем больше опухоль имеет смешанный характер (глюкоандростерома),

Таблица 7.5

Частота симптомов, наблюдаемых при глюкостероме (в %)

Симптомы	%	Симптомы	%
Лунообразное лицо	97	Нарушение толерантности к углеводам	65
Гипертония	94	Легкая кровоточивость	59
Остеопороз	92	Боли в позвоночнике	38
Ожирение	86	Патологические переломы	38
Психические нарушения	85	Неврологическая симптоматика	34
Ангиопатия сетчатки	84	Диабет	26
Гирсутизм	81	Кифоз	25
Аменорея или нерегулярные менструации	80	Трофические язвы нижних конечностей	21
Плетора	75	Судороги в икроножных мышцах	20
Стрии	75	Калькулез мочевыводящих путей	20
Слабость	67	Легкая полицитемия	20
Фолликулиты	66	Экзофтальм	14
Головная боль	65	Экхимозы	12

Таблица 7.6

Клинические синдромы и их частота при гиперкортицизме (в %)

Синдромы	%
Гипертензивный синдром	94%
Диспластическое ожирение	91%
Гетеросексуальный синдром, вторичный гипогонадизм	75–95%
Системный остеопороз	70–90%
Миопатия	60–80%
Трофические изменения кожи	77%
Астено-депрессивный синдром, энцефалопатия	75%
Вторичный иммунодефицит	70%
Нарушение толерантности к глюкозе	30%
Стероидный диабет	



Рис. 7.7. Хуан Кареньо (1614–1685),
портрет Евгении Мартинез да
Гама, Прадо, Мадрид

тем больше “уравниваются” проявления белкового катаболизма глюкокортикоидов и анаболизма андрогенов и полная классическая картина, присущая болезни Иценко – Кушинга, не возникает, а течение зависит от преобладания того или иного синдрома гиперкортицизма.

Глюкостерома у детей

Клиническая картина во многом похожа на таковую у взрослых. Отличительным признаком является генерализованный характер ожирения, по сравнению с диспластическим у взрослых, менее выраженный остеопороз, нарушение углеводного обмена. Признаки андрогенизации проявляются тоже ярко и сопровождаются симптомами преждевременного полового созревания, при этом мальчики развиваются по изосексуальному типу, а девочки по гетеросексуальному.

На полотне испанского живописца Хуана Кареньо изображена девочка с клинической картиной глюкостеромы (рис. 7.7).

Помимо типичной клинической симптоматики, наибольшее диагностическое значение имеет значительное повышение, иногда даже в несколько десятков раз, базального уровня кортизола в плазме крови, при этом резко возрастает экскреция с суточной мочой 17-ОКС и в меньшей мере 17-КС. Возможно умеренное возрастание уровня альдостерона, тестостерона. Уровень АКТГ нормален или снижен. Нагрузочные пробы с применением дексаметазона, метопирона, кортикотропина, кортиколиберина в силу автономного характера секреции гормонов опухолью в большинстве случаев оказываются отрицательными.

Очень важными являются методы топической диагностики. В первую очередь это КТ и МРТ, при помощи которых диагноз устанавливается в 95–100 % случаев. При помощи КТ идентифицируются опухоли диаметром 10 мм и более, а при МРТ – до 10 мм. Использование УЗИ, рентгенографии на фоне пресакрального ретроперитонеума, радионуклидного сканирования с йодхолестеролом являются либо достаточно сложными, либо малоинформативными.

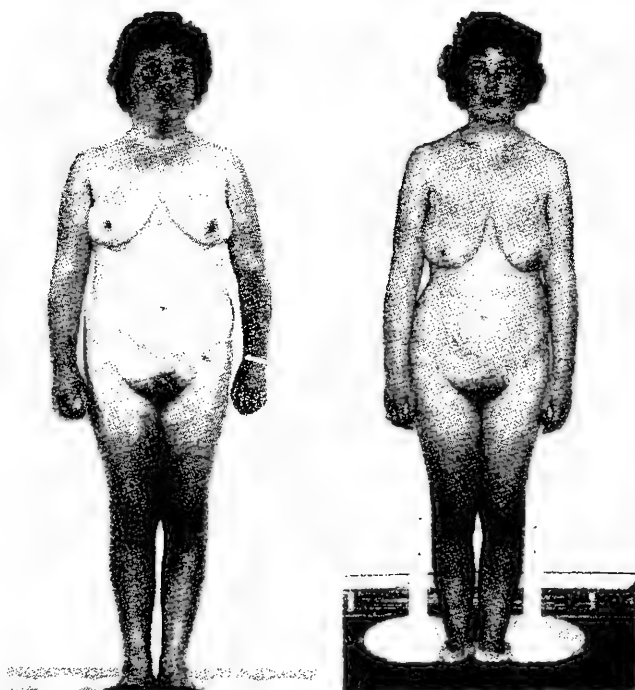


Рис. 7.8. Глюкостерома до и после оперативного лечения

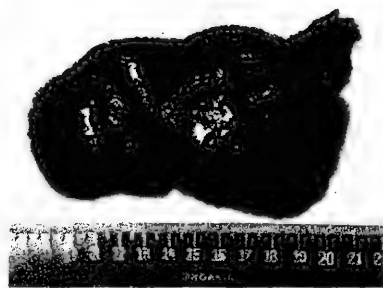


Рис. 7.9. Макропрепарат
глюкостеромы той же больной

Лечение. Установление диагноза глюкостеромы является абсолютным показанием для оперативного лечения (односторонней адреналэктомии). В последнее время получили распространение малоинвазивные эндоскопические операции на надпочечниках. При помощи этого метода удаляются опухоли диаметром не более 6–7 см (рис. 7.8, 7.9).

7.5.2. АНДРОСТЕРОМА

Андростерома – опухоль с избыточной продукцией андрогенов из клеток сетчатой зоны коры надпочечников, приводящая к развитию вирильного синдрома.

У женщин усиленная продукция андрогенов опухолью приводит к перестройке мышечного каркаса туловища по мужскому типу, изменению тембра голоса, уменьшению размера молочных желез, выпадению волос на голове, аменорее, бесплодию, т.е. ко всему, что составляет понятие “вирильного” синдрома. У мужчин избыточная маскулинизация может протекать без заметного нарушения самочувствия и обычно без гипертонии и нарушения углеводного обмена. Поэтому андростерома диагностируется чаще у женщин, а у мужчин часто не диагностируется, либо оценивается как гормонально-неактивная опухоль надпочечников.

Патоморфология. Доброкачественная андростерома – округлая, плотно-эластична, инкапсулирована, в диаметре 5–6 см с серовато-белой пятнистой окраской. Злокачественная андростерома встречается в большинстве случаев – 75–80 %. Это солитарный узел или конгломерат узлов в диаметре 15–20 см. Опухоль имеет мягко-эла-



Рис. 7.10. Хусепе де Рибера. "Портрет Магдалины Вентура" (женщина с бородой), 1631 год, Хоспитал де Тавера, Толедо.

стическую консистенцию, тонкую капсулу. В ней определяются ядерный и клеточный полиморфизм и атипия, митозы редки.

Клиника обусловлена избытком андрогенов. У женщин это приводит к интенсивному развитию мышечного каркаса верхних конечностей и одновременно уменьшению подкожной жировой клетчатки в поясничной области и на бедрах. Голос становится низким, хриплым. Появляется рост волос по мужскому типу, т.е. на лице, конечностях, груди, и выпадение волос на голове. Кроме процессов вирилизации, происходит дефеминизация больных. Уменьшаются размеры молочных желез, теряется женский тип телосложения, появляется олиго-, аменорея, бесплодие. На полотне Рибера изображена замужняя женщина, у которой в 37 лет выросли усы и борода, а через несколько лет она родила сына. С этим ребенком на руках и в обществе мужа, стоящего сзади, ее изображает художник. На стоящей рядом каменной стеле написано – "великое чудо природы". Очевидно, подобная клиника обусловлена андростеромой (рис. 7.10).

В детском возрасте андростеромы приводят к ложному преждевременному половому развитию (*pseudo pubertas praecox*), ускорению роста и усиленному развитию мышечной ткани. Преждевременное половое развитие носит характер изосексуального у мальчиков и гетеросексуального у девочек. Рентгенологически определяется раннее закрытие зон роста, "костный возраст" у детей опережает фактический.

Диагностика. Кроме клинических признаков, определяется значительно повышенный в плазме крови ДГЭА и андростендион, в меньшей степени – тестостерон. Экскреция 17-КС в суточной моче достигает высоких цифр, в то время как уровень кортизола в плазме крови и

17-ОКС в моче сохраняется нормальным или незначительно повышенным. Наиболее информативными методами топической диагностики являются КТ и МРТ.

Лечение: хирургическое.

7.5.3. КОРТИКОЭСТРОМА

Кортикоэстрома – феминизирующая опухоль коркового вещества надпочечников, относящаяся к редким и в высокой степени злокачественным заболеваниям, чаще регистрируется среди мужчин.

Надпочечники продуцируют незначительное количество эстронов и эстрадиола, их предшественниками являются андростендиол и тестостерон. У мужчин их эффекты нивелируются высоким уровнем андрогенов. При появлении опухоли из клеток пучковой и сетчатой зон надпочечника интенсифицируется стероидогенез в сторону гиперпродукции эстрогенов, что и приводит к нарушению соотношения тестостерон/эстрадиол (Норма 300 : 1). В результате у мужчин развиваются вторичные женские половые признаки.

Патоморфология. Кортикоэстрома бывает больших размеров, однако чаще их масса составляет 50–100 г. Они часто злокачественные, со всеми морфологическими особенностями, присущими опухолям коркового слоя надпочечников. Феминизирующие опухоли характеризуются активным экспансивным ростом и ранней инфильтрацией околопочечной клетчатки, сосудов. Клеточные элементы опухоли отличаются выраженной гетерогенностью, атипией, вплоть до анаплазии.

Клиника. Кортикоэстрома сопровождается феминизацией – изменением строения тела по женскому типу. Первый признак, появляющийся у мужчин, гинекомастия. Грудные железы увеличиваются, пальпаторно определяется типичная железистая ткань. Позже могут развиваться и другие признаки феминизации и демаскулинизации. Происходит отложение жира в области бедер, таза; уменьшаются наружные половые органы, уменьшается волосяной покров; изменяется тембр голоса, развивается импотенция. Может наблюдаться артериальная гипертензия.

Диагноз кортикоэстрома устанавливается на основе клинической картины, сопровождающейся феминизацией, определения уровня 17-КС, суммарных эстрогенов и их фракций в суточной моче и концентрации эстрадиола и эстронов в плазме крови. Обязательно проведение КТ надпочечников.

Известно около 20 заболеваний, которые сопровождаются гинекомастией, среди них тяжелые нарушения функции печени, опухоли яичек.

Лечение хирургическое, проводится в расширенном объеме. После операции по показаниям назначают химио- и дистанционную терапию.

7.5.4. АЛЬДОСТЕРОМА (СИНДРОМ КОННА)

Первичный альдостеронизм объединяет ряд близких по клиническим и биохимическим признакам заболеваний, приводящих к автономной, независимой от ренин-ангиотензиновой системы, чрезмерной продукции альдостерона (опухоль, двусторонняя гиперплазия) и сопровождается артериальной гипертензией, снижением уровня калия в сыворотке крови.

Этиология и патогенез. Установлено, что в 60–70 % случаев первичный гиперальдостеронизм обусловлен односторонней аденомой коры надпочечников, которая имеет размеры не более 4 см. Карцинома надпочечников как причина гиперальдостеронизма встречается в 0,7–2 % случаев. Около 30–40 % всех случаев первичного гиперальдостеронизма являются идиопатическими. Они связаны с двусторонней мелко- или крупноузловой гиперплазией коры надпочечников. Гиперпродукция альдостерона, усиливая реабсорбцию натрия, индуцирует потерю калия, в результате формируется комплекс метаболических расстройств, лежащих в основе синдрома гиперальдостеронизма. Дефицит калия вызывает функциональные и структурные нарушения в дистальном отделе почечных канальцев, в гладкой и поперечнополосатой мускулатуре, в центральной и периферической нервной системе, патологически влияет на нервно-мышечную возбудимость, снижает толерантность к углеводам. Задержка натрия вызывает гиперволемию, подавляет продукцию ренина и ангиотензина II, повышает чувствительность сосудистой стенки к различным эндогенным прессорным факторам, т.е. способствует развитию артериальной гипертензии.

Пагоморфология. Морфологически выделяют не менее 6 вариантов форм гиперальдостеронизма с низким уровнем ренина: 1) аденома коры надпочечников с атрофией прилежащей зоны коры; 2) аденома коры надпочечников, сочетающаяся с гиперплазией элементов зон коры; 3) на базе первичного рака коры надпочечных желез; 4) с множественным аденоматозом коры; 5) с изолированной диффузной или очаговой гиперплазией клубочковой зоны; 6) с узловой, диффузно-узловой или диффузной гиперплазией всех зон коры. Изменения в надпочечниках больных с неопухолевыми формами низкоренинового гиперальдостеронизма представлены диффузной или диффузно-узловой гиперплазией одной, двух или всех зон коры.

Клиника. Альдостерома встречается чаще в возрасте от 30 до 50 лет, у женщин – в 3 раза чаще, чем у мужчин. Классическая триада проявлений гиперальдостеронизма включает три синдрома: артериальную гипертензию, нейромышечный синдром и синдром полиурии-полидипсии. Больные жалуются на головную боль, общую и мышечную слабость, жажду и повышенное, преимущественно ночное, мочеотделение, парестезии лица, рук и стоп, приступы судорог. Важнейшим, а на ранних стадиях нередко и единственным симптомом является артериальная гипертензия. Она может носить стабильный характер или сочетаться с пароксизмами.

Значительными могут быть и нарушения минерального обмена, которые особенно выражены при злокачественном характере опухоли, обуславливающей гиперальдостеронизм. У больных наблюдается стойкая гипокалиемия (возможны показатели до 3,0–2,8 ммоль/л), соответственно возникает метаболический алкалоз, прогрессирует гипернатриемия, полиурия сопровождается гипоизостенурией. В общем анализе крови – повышаются СОЭ, возможна анемия, нейтрофильный лейкоцитоз. ЭКГ-изменения типичны для гипокалиемии: снижение вольтажа или инверсия зубца Т, снижение сегмента S–T, удлинение интервала Q–T.

Диагноз. У больных с подозрением на первичный гиперальдостеронизм, при наличии артериальной гипертензии и стойкой гипокалиемии на фоне нормального поступления калия и натрия с едой, определяется уровень альдостерона и активность

ренина плазмы крови. При этом количество альдостерона в плазме крови возрастает значительно (в 3–4 раза выше нормы), увеличивается его экскреция с мочой, а активность ренина плазмы снижается. При вторичном же гиперальдостеронизме (сердечно-сосудистая патология, цирроз печени, нефротический синдром, применение мочегонных препаратов), уровень альдостерона возрастает параллельно с повышением активности ренина. Уровень альдостерона в крови лучше определять на фоне коррекции уровня калия. Кровь у больного берут без использования жгута в горизонтальном и вертикальном положении. В норме переход из горизонтального в вертикальное положение сопровождается снижением перфузного давления в почечных артериях, что стимулирует секрецию ренина. Низкая активность ренина без тенденции к адекватному росту в условиях уменьшения ОЦК (ортостатическое) подтверждает наличие первичного гиперальдостеронизма. Существуют некоторые функциональные пробы (проба с фуросемидом, спиронолактоном), способствующие дифференциальной диагностике первичного и вторичного альдостеронизма.

Важным в установлении окончательного диагноза является проведение топоческой диагностики. Чаще с этой целью используется МРТ, позволяющая выявить опухоли до 10 мм в диаметре или КТ, которая имеет разрешительную возможность по выявлению данных опухолей в диаметре, в среднем, более 10 мм, в 85–90 % случаев аденом. Радионуклидное сканирование с йодохолестеролом не имеет сейчас широкого использования в связи со сложностью проведения и невысокой диагностической возможностью. УЗ-исследование также используется относительно редко, так как метод имеет разрешительную возможность по выявлению опухолей надпочечников в диаметре более 2–3 см.

Лечение. Больным с первичным гиперальдостеронизмом, обусловленным солитарной односторонней опухолью, показано оперативное лечение с перспективой выздоровления. В случае идиопатического гиперальдостеронизма, возникшего на фоне двусторонней диффузной или аденоматозной гиперплазии надпочечников, оперативное лечение не рекомендуется. Этим больным проводят консервативное лечение спиронолактоном, при необходимости – в сочетании с гипотензивной терапией.

7.5.5. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (хромаффинома) – опухоль мозгового вещества надпочечников, которая происходит из хромаффинной ткани, клетки которой секретируют катехоламины – адреналин, норадреналин, дофамин. Хромаффинома происходит из клеток диффузной эндокринной системы или APUD-системы, общим признаком которых есть способность к захвату и декарбоксилированию аминов. Такие опухоли еще могут называться апудомами. Кроме того, в условиях опухолевого перерождения хромаффинной ткани, могут секретироваться и другие амины и пептиды, например, серотонин, АКТГ. Этим, по-видимому, и объясняется разнообразие клинической картины заболевания, что дало возможность еще в 1965 г. *de Quoy* назвать феохромоцитому “великим имитатором”. При жизни феохромоцитома диагностируется не более чем в 10–15 % случаев этих опухолей. У 90 % больных эта опухоль локализуется в надпочечниках (в 10–12 % они бывают двусторонними), в 8–10 % случаев – вненад-

почечниковая локализация. Вненадпочечниковое скопление хромоафинной ткани обнаруживают в составе симпатической нервной системы (параганглии), в цепочке клеток кпереди от брюшной аорты, в полости черепа, в средостении, в стенке мочевого пузыря. Злокачественная феохромоцитома называется феохромобластомой.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев этиологические факторы неизвестны. Установлена связь наследственных семейных форм заболевания с генетическими нарушениями. Патогенез обусловлен избыточной секрецией опухолевой тканью катехоламинов. В момент гипертонического криза у больных наблюдается резкое увеличение концентрации катехоламинов в крови, иногда их количество увеличивается в десятки раз по сравнению с исходным уровнем. Развитие клинической картины феохромоцитомы связано в основном с гипертензивным и гиперметаболическим эффектом избытка катехоламинов. Реализация этих эффектов осуществляется путем воздействия на адренергические $\alpha_{1,2}$ - и $\beta_{1,2}$ -рецепторы и участие в некоторых процессах обмена. Это обуславливает повышение как систолического, так и диастолического давления в результате резкого спазма сосудов и увеличения общего периферического сопротивления с одновременным увеличением ЧСС. Возникает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек, органов брюшной полости, в меньшей степени – мышц. Кроме того, расширяется просвет бронхов, кишечника, усиливается гликогенолиз в печени. Нарушение окислительных процессов и обмена калия в миокарде обуславливает развитие катехоламиновой вторичной метаболической миокардиодистрофии, аритмии. Катехоламины обуславливают повышение интенсивности общего обмена и теплопродукции, распад жиров в результате усиления окислительных процессов, гликогенолиза, уменьшения эффекта инсулина.

Патоморфология. Феохромоцитома доброкачественного характера – чаще небольшого размера, односторонняя. Диаметр не превышает 5 см, масса – 90–100 г. Растет опухоль постепенно, не имеет ангиоинвазивного роста, не прорастает капсулу. Злокачественная феохромоцитома (феохромобластома) достигает больших размеров – от 8 до 30 см в диаметре и массой до 2 кг и больше. Эти опухоли чаще всего спаяны с прилежащими органами и жировой клетчаткой. Капсула неравномерной толщины, местами отсутствует. Феохромобластомы отличаются интенсивным инфильтративным ростом, с характерным лимфогенным и гематогенным метастазированием. Злокачественные феохромоцитомы часто двусторонние, множественные. Микроскопически выделяют зрелые и незрелые феохромобластомы, но даже зрелые формы имеют выраженный полиморфизм клеток. В одной опухоли ядра и цитоплазмы соседних клеток отличаются по размерам и морфологическим особенностям.

Помимо злокачественной феохромобластомы, выделяют условно злокачественные, которые как по микро-, так и по макроскопическим особенностям занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными формами. Наиболее важными дифференциально-диагностическими признаками для опухолей этой группы являются инфильтрация капсулы разной глубины, очаговый клеточный и ядерный полиморфизм, превалирование amitotического деления клеток опухоли над митотическим. Это наиболее распространенный вариант среди феохромоцитом.

Развитие клинической картины феохромоцитомы может быть обусловлено и гиперплазией мозгового слоя надпочечников. Гиперплазия имеет диффузный, реже – диффузно-узловой характер.

Клиника. Классическая картина феохромоцитомы проявляется периодическими пароксизмами артериальной гипертензии, которые сопровождаются вегетативными и метаболическими симптомами, напоминающими эффекты от введения катехоламинов. Характерными проявлениями феохромоцитомы являются головная боль, общая слабость, боль в области сердца, тремор, парестезии, чувство страха, сердцебиение, потливость. Частота встречаемости симптомов приведена в табл. 7.7.

Таблица 7.7

Клинические проявления феохромоцитомы, % (данные Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины)

Симптомы феохромоцитомы		
Симптомы	Пароксизмальная форма	Системная форма
Головная боль	94	72
Общая слабость	79	34
Боль в области сердца	71	62
Тремор	72	51
Парестезии	66	31
Чувство страха	65	28
Головокружение	63	50
Сердцебиение	61	36
Потливость	60	33
Бледность кожных покровов	39	32
Тошнота	51	31
Боль в эпигастральной области	52	26
Одышка	32	14
Чувство жара	30	11
Гиперемия кожи	26	14
Рвота	18	9
Полиурия	13	7
Нарушение зрения	6	9
Судороги	5	2

Пароксизмальная (классическая) форма является вариантом течения заболевания с типичными приступами артериальной гипертензии, которые возникают на фоне нормотонии у относительно здоровых людей. Продолжительность приступа от 2–3 до нескольких десятков минут, частота – от 1 раза в несколько месяцев до 15–20 раз в сутки. Со временем частота, тяжесть и продолжительность приступов возрастают. Приступы могут провоцироваться приемом пищи, эмоциональным напряжением, физической нагрузкой, пальпацией зоны локализации опухоли, перемещением в постели, травмами, беременностью и родами, оперативными вмешательствами. В первой фазе приступа преобладают чаще всего симптомы возбуждения симпатической нервной системы.

Иногда приступу предшествует аура в виде парестезий в конечностях, мышечной дрожи, “стреляющих” болей в животе. Затем появляются нарастающая мучительная головная боль, сердцебиение, одышка, сжимающая боль за грудиной и в области сердца. Нередко отмечается “мерцание” в глазах, диплопия, боль в животе, пояснице. Больные приходят в состояние нервного возбуждения, кричат, испытывают мучительный страх приближающейся смерти, кожные покровы резко бледнеют, покрываются холодным потом. Это состояние сопровождается подъемом артериального давления до 280–360/160–180 мм рт. ст. Диастолическое давление нередко повышается параллельно систолическому, пульс часто аритмичен. В конце приступа – противоположные симптомы возбуждения парасимпатической нервной системы: профузный пот, покраснение кожных покровов, слезо- и слюнотечение, нередко – тошнота, рвота, полиурия, общая слабость. Давление возвращается к исходным цифрам, отмечается брадикардия. Вышеописанная клиническая картина характерна для пароксизмальной формы заболевания, однако по мере развития заболевания может развиваться стойкая гипертензия, как следствие вторичных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек.

При смешанной форме феохромоцитомы клиника кризов выражена не так отчетливо на фоне постоянно повышенного артериального давления.

Постоянная форма феохромоцитомы протекает по типу эссенциальной гипертонической болезни и составляет приблизительно 2/3 всех случаев заболевания. Кроме существенного прессорного влияния, катехоламины имеют влияние на обмен веществ, а также на разные органы и системы.

Феохромоцитомы, протекающие под маской других заболеваний, выделены в особую (замаскированную) форму. Ведущим и наиболее часто встречающимся является сердечно-сосудистый синдром в виде артериальной гипертензии, тахикардии, приглушенности сердечных тонов, систолического шума на верхушке, акцента второго тона на верхушке, изменения электрокардиографических показателей.

Признаки психо-нейровегетативного синдрома проявляются головной болью, головокружением, парестезией, дрожанием, потливостью, чувством страха, бледностью, утомляемостью и т.д.

Эндокринно-обменный синдром характеризуется нарушениями некоторых видов метаболизма, особенно углеводного и жирового, нарушениями функций ряда эндокринных желез, возникающими под влиянием избытка катехоламинов. Клинически это проявляется в виде развития симптоматического диабета, исхудания, тиротоксикоза, нарушения менструального цикла.

Абдоминальный синдром чаще проявляется в виде следующих нарушений желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, слюнотечение, боль в животе, которая часто совпадает с приемом пищи. Феохромоцитома может даже стимулировать картину “острого живота”.

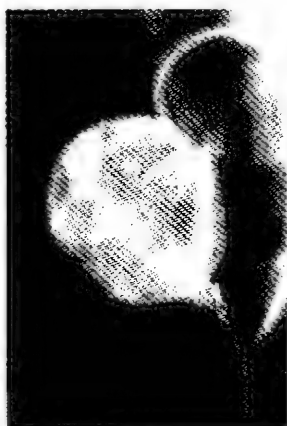
Синдром опухоли проявляется болями в животе на стороне опухоли, синдромом сдавливания нижней полой вены, опухоль возможно пропальпировать.

У детей при феохромоцитоме артериальное давление стойко, постоянно повышено с отсутствием типичного кризового течения. Имеются нарушения зрения – чаще в виде небольших кровоизлияний в макулярной и парамаккулярной области.

Еще одной проблемой является комбинация феохромоцитомы и беременности. Иногда опухоль может симулировать такие состояния, как поздний гестоз, преэклампсия и эклампсия или сочетаться с ними. Феохромоцитома у беременных чаще приводит к прерыванию беременности или преждевременным родам. Смерть матери и плода возможна в 50-60 % случаев, если опухоль не диагностирована.

Кроме спорадических случаев, феохромоцитома выявляется как компонент синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН).

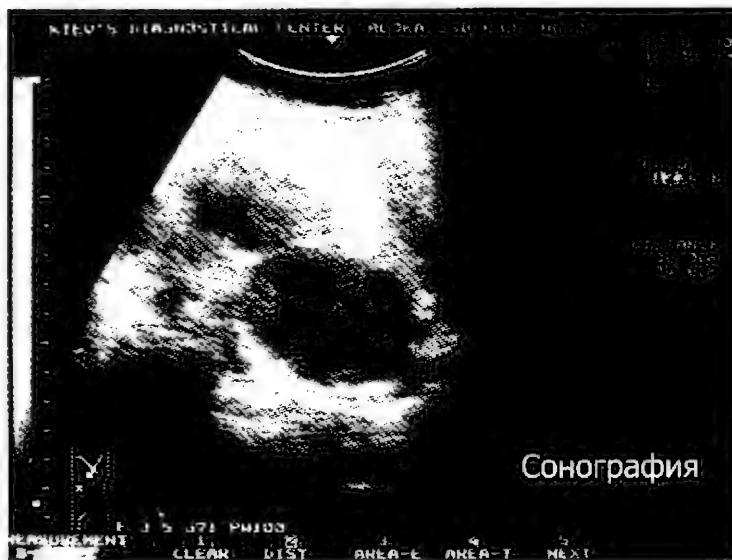
Диагностика феохромоцитомы базируется на вышеописанной клинической картине, показателях гормонально-биохимических исследований: катехоламинов



Ангиография



Магнитно-резонансная томография



Сонография

Рис. 7.11. Методы визуализации опухолей надпочечных желез

(адреналин, норадреналин), их предшественников (ДОФА, Дофамин) и их основного метаболита – ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, собранной в течение суток или 3-х часов после спонтанного криза. Можно определять катехоламины и в плазме крови. Все определения повторяются 3–4 раза. Как правило, содержание катехоламинов оказывается значительно повышенным. Кроме того, используется ряд функциональных проб: провоцирующая адреналовый криз – гистаминовая и глюкагоновая (используется крайне редко); блокирующая катехоламинового периферическое вазопрессорное действие – тропafenовая или регитиновая, клонидиновая. При феохромоцитоме в момент приступа в крови возрастает уровень сахара и увеличивается количество лейкоцитов. Топическая диагностика аналогична таковой при других опухолях надпочечников.

Чаще всего используются КТ и МРТ, которые дают возможность диагностировать опухоли до 1 см. Возможно использование сканирования с метил- ^{131} -бензилгуанидином, накапливающимся в хромоаффинной ткани. УЗИ надпочечников уступает по эффективности другим методам, а ангиография в виде брюшной аортографии или селективной венографии являются достаточно инвазивными (см. рис. 7.11).

Лечение. Операцией выбора является односторонняя адреналэктомия с опухолью.

Критерием радикальности операции является уменьшение и исчезновение клинических признаков заболевания, нормализация уровня катехоламинов.

При феохромоцитомном кризе рекомендуется парентеральное введение фентоламина (тропарена, регитина) по 2–4 мг каждые 5–10 мин. до купирования криза. Если цель достигнута, адренолитики в такой же дозе продолжают вводить каждые 2–4 часа в течение суток. Затем переходят к пероральному их применению вплоть до операции. К терапии можно добавить β -адренолитики при сохраняющейся выраженной тахикардии и/или нарушении сердечного ритма.

7.5.6. СМЕШАННЫЕ ОПУХОЛИ

Эти опухоли являются наиболее распространенной категорией, включающей опухоли со смешанным гистологическим строением и имеющей типичные симптомы 2–3 форм опухолей, исходящих из коркового вещества надпочечников. Чаще встречаются глюкоандростеромы.

7.5.7. КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ

Это опухоли, исходящие одновременно из коркового и мозгового вещества надпочечных желез. Чаще диагноз устанавливается при гистологическом исследовании опухоли.

7.5.8. ИНСИДЕНТАЛОМЫ

Это опухоль надпочечников, гормонально-неактивная, бессимптомная, выявляется случайно во время обследования или операции по поводу других заболеваний. Она может быть доброкачественной или злокачественной. Характер опухоли определяют путем скрупулезных клинико-гормональных и инструментальных исследований.

Инсиденталомы диаметром более 4–5 см подлежат оперативному лечению независимо от наличия или отсутствия признаков гормональной активности и доброкачественности или злокачественности.

Больным с доброкачественной инсиденталомой диаметром до 4 см без признаков гормональной активности оперативное лечение не рекомендуется. Им предлагается наблюдение в течение 6–12 месяцев.

Примеры диагноза:

- Феохромоцитома правого надпочечника. Синдром артериальной гипертензии, пароксизмальная форма. Состояние после перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения.
- Феохромоцитома левого надпочечника. Бессимптомная форма (инсиденталомы).
- Синдром Иценко – Кушинга. Аденома коры надпочечников (кортикостерома, глюкокортикоидома).
- Вирильный синдром. Андростерома (андробластома).
- Синдром Конна (гиперальдостеронизм). Альдостерома.
- Синдром феминизации (эстрогенно-генитальный синдром). Рак коры надпочечных желёз.
- Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечных желёз (инсиденталомы).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Составить схему механизма действия гормонов надпочечных желёз.
2. Этиология и патогенез болезни Аддисона.
3. Клинические особенности течения болезни Аддисона.
4. Предложить алгоритм диагностики болезни Аддисона.
5. Составить алгоритм лечения болезни Аддисона.
6. Привести классификацию заболеваний надпочечников.
7. Диагностика и дифференциальная диагностика гормонально-активных опухолей надпочечных желёз.
8. Предложить алгоритм диагностики феохромоцитомы.
9. Современные методы лечения гормонально-активных опухолей надпочечников.

Заболевания половых желез

8

Доц. Приступнюк А. М.

8.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Половыми железами человека являются яички у мужчин и яичники у женщин. **Яичко** (лат. *testis*, греч. *orchis*) – парная железа внешней и внутренней секреции. Яичко продуцирует сперматозоиды, внешний секрет, андрогены и эстрогены. Яички находятся в мошонке. Температура в мошонке на 2°C ниже, чем в брюшной полости. Этим обеспечивается оптимальный режим для созревания сперматозоидов. Яичко имеет форму овала, приплюснутого с боков, у взрослого мужчины оно имеет 4–5 см в длину, 2,5–3 см в ширину и 3,5–5 см толщиной. Объем яичек $18,0 \pm 4,8 \text{ см}^3$. Масса каждого яичка 20–30 г. От задневерхней поверхности яичка начинается семенной канатик. К заднему краю яичка прилежит придаток его. Нижний край яичка вместе с придатком фиксированы к мошонке. Снаружи яички покрыты белочной оболочкой, которая по заднему краю образует средостение. От него отходят фиброзные перемычки, которые делят яичко на 250–300 частичек, вершина которых обращена к средостению. В каждой из частичек находятся 2–3 извитых семенных канальца. Их диаметр 2–3 мм, длина 30–45 см. Они составляют 80–90 % массы яичек. Внутренняя поверхность канальцев состоит из sustentоцитов (клетки Сертоли) и зародышевого эпителия, из которого образуются сперматозоиды. Клетки Сертоли составляют “гемато-тестикулярный барьер”. Они защищают сперматогенный эпителий от попадания белков из интерстициального пространства яичка. Между извитыми семенными канальцами находятся соединительнотканые элементы, сосуды и нервы, а также интерстициальные эндокриноциты – гранулоциты яичка (клетки Лейдига), которые продуцируют половые гормоны.

Таким образом, репродуктивную функцию у мужчин осуществляют яички, где синтезируются гормоны и созревают сперматозоиды, а также добавочные органы:

придасток яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа, эякуляционный проток, который впадает в уретру, расположенную в половом члене.

Сперматогенез и механизмы его регуляции. Первичные половые клетки на 22 неделе эмбрионального развития дифференцируются в сперматогонии. Образование сперматозоидов из них начинается в пубертате и продолжается всю жизнь.

Сперматогонии размножаются путем митоза, вследствие чего образуются сперматоциты 1 порядка. Далее они вступают в мейоз и после первого деления образуются сперматоциты 2 порядка, а после второго – сперматиды. Из одного сперматоцита образуется 4 сперматиды. Они превращаются в дальнейшем в сперматозоиды с гаплоидным набором хромосом. У здорового взрослого мужчины образуется 100 млн сперматозоидов ежедневно.

Главным регулятором сперматогенеза выступают лютропин, тестостерон и фолитропин. Лютропин стимулирует синтез тестостерона гонадоцитами. Тестостерон непосредственно влияет на образование сперматозоидов. Конечный этап сперматогенеза регулируется фолитропином. Тестостерон индуцирует сперматогенез в пубертате и в зрелом возрасте. Он стимулирует размножение сперматогониев и мейоз. Даже незначительный недостаток тестостерона тормозит образование сперматозоидов. Тестостерон образуется в гонадоцитах. В митохондриях клеток из холестерина образуется прегненолон, в цитозоле из него образуется тестостерон. Секретция тестостерона импульсная, каждые 60–90 мин из гонадоцитов выделяется тестостерон. В течение суток выделяется около 7 мг тестостерона. В крови тестостерон циркулирует в свободном состоянии (1 %), связанном с альбумином (40 %) и глобулином, вырабатываемым в гепатоцитах. Синтез стероидсвязывающего глобулина активируется эстрогенами и угнетается тестостероном. Свободный и связанный с альбумином тестостерон через рецепторы андрогенов проникает в клетки-мишени, где под влиянием 5- α -редуктазы превращается в дигидротестостерон и эстрадиол. Наибольшее количество дигидротестостерона образуется в предстательной железе (около 300 мкг в сутки). За сутки у взрослого мужчины образуется до 40 мг эстрадиола: 10 мг в яичках и 30 вне их. Рецептор андрогенов – гликопротеид из 910 аминокислот. Рецептор наиболее специфичен к дигидротестостерону, менее специфичен к тестостерону и наименее – к андростендиолу. Рецептор, связав гормон, активируется, проникает в ядро, активирует определенную последовательность гена-мишени, его транскрипцию и синтез белка. Регуляция синтеза тестостерона лютропином и хориогонином осуществляется после 13-й недели внутриутробного развития. В пубертате и у взрослых синтез тестостерона регулируется лютропином. По механизму обратной связи синтез лютропина угнетается тестостероном. Секретция лютропина подвержена влиянию гипоталамического гонадолиберина, который выделяется импульсно. Выделение лютропина и тестостерона носит импульсный характер. Наибольший пик лютропина на рассвете, тестостерона – ночью.

Физиологическое влияние тестостерона. В эмбриогенезе тестостерон обуславливает дифференцировку первичных половых клеток в сперматогонии, регулирует развитие половых желез, гонадотропных клеток гипофиза, стимулирует спермато-

генез, угнетает экскрецию лютропина. Благодаря тестостерону формируются вторичные половые признаки, поддерживается либидо. Ему свойственна выраженная анаболическая активность. Тестостерон стимулирует эритропоэз, синтез белков. Под влиянием достаточных концентраций тестостерона тормозится пролиферация хрящей метафизарных пластинок и начинается их оссификация, вследствие чего прекращается рост мужчины.

Максимальная продукция тестостерона у мужчин отмечается в возрасте 20–30 лет. Затем идет постепенное угасание андрогенизирующей способности мужчины. Тестостерон инактивируется в печени и выводится с мочой в виде кетостероидов, андростерона и этиохолоналона (табл. 8.1).

Таблица 8.1

Органы-мишени андрогенов

(цит. по *Эндокринология. За ред. А. С. Єфімова, 2004*)

Влияние андрогенов на

- дифференцировка мужских половых органов
- рост полового члена

Влияние андрогенов на организм

- рост волос в лобковой и паховых областях, на лице
- развитие внешних половых органов
- стимуляция роста предстательной железы и семенных пузырьков
- стимуляция роста тела
- стимуляция сперматогенеза
- индукция увеличения гортани и утолщения голосовых связок
- стимуляция роста мышц
- стимуляция эритропоэза и андроидного распределения подкожной жировой клетчатки
- формирование мужской психики, поддержание полового влечения и потенции

Яичник – парная женская половая железа, которая выполняет репродуктивную и внутрисекреторную функции. В среднем у взрослой половозрелой женщины яичник составляет 3–4 см в длину, 2–2,5 см в ширину и 1–1,5 см толщиной. Правый яичник, как правило, больше. Яичник как железа внутренней секреции является источником образования женских половых гормонов: эстрогенов и прогестинов. Они определяют рост, развитие, созревание женских половых органов, вторичных половых признаков, рост и развитие скелета, отложение жира по женскому фенотипу, контролируют менструальный цикл. Эстрогены выделяются фолликулярными клетками. В них синтезируется эстрон и эстрадиол. Источником стероидных

гормонов является холестерол, поступающий в яичник с липопротеинами низкой плотности. Предшественником эстрадиола является тестостерон. Он образуется в клетках и паракринно поступает в гранулезные клетки того же фолликула, где под влиянием ароматазы превращается в эстрадиол. Биологически активным является эстрадиол. 95 % которого синтезируется именно в фолликулах. По содержанию эстрадиола в плазме крови можно судить о мере зрелости фолликула. В небольшом количестве эстрадиол выделяется желтым телом и корой надпочечников. 70 % эстрогенов циркулируют в плазме крови и 30 % – в форменных элементах. Эстрогены связываются с альбумином и со специфическим глобулином. Эстрогены угнетают по механизму обратной связи выделение фолитропина и лютропина, снижают чувствительность к гонадолиберинам. Кроме влияния на половые органы, эстрогены оказывают анаболическое действие на весь организм: ускоряют рост костей, при полной насыщенности эстрогенами оксифицируются эпифизы и прекращается рост. Эстрогены способствуют задержке в организме воды и натрия, стимулируют тромбогенез, пролиферацию эндометрия. Выводятся эстрогены из организма с фекалиями и мочой. В печени эстрогены вступают в парные соединения, образуя сульфаты и глюкурониды, транспортируются кровью в почки, выводятся с мочой. Частично выделяются с желчью в кишечник. Часть из них всасывается обратно (энтерогапатическая циркуляция), остальные выводятся с фекалиями.

Прогестерон выделяется желтым телом и надпочечниками. В плазме крови прогестерон связывается со специфическим белком транскортином и так циркулирует по организму. Прогестерон уменьшает пролиферативную активность эстрогенов в эндометрии, миометрии, эпителии влагалища. В эндометрии он стимулирует процессы секреции, образование гликогена, чем создаются условия для зачатия, имплантации зиготы и вынашивания беременности. Прогестерон уменьшает тонус миометрия, обуславливает расслабление мышц влагалища, способствует увеличению температуры. Пик выделения прогестерона совпадает с овуляцией. Измеряя температуру в прямой кишке (базальная термометрия), можно определить момент овуляции (подъем температуры до 37,2–37,5 °C) и фазы менструального цикла. Во время беременности прогестерон блокирует овуляцию, способствует росту молочных желез, с влиянием прогестерона связывают возникновение акне.

Яичниками выделяются полипептидные гормоны. Релаксин способствует насыщению миометрия гликогеном и жидкостью, уменьшает тонус миометрия. Во время родов релаксин способствует расслаблению связок таза, шейки матки. Ингибин и активин регулируют выделение стероидных гормонов яичниками.

В интерстициальных клетках и внутренней оболочке фолликулов образуются андрогены, 25 % всего пула андрогенов; 75 % образуется в сетчатом слое коры надпочечников. Андрогены способствуют росту клитора, больших половых губ. При достаточной эстрогенной насыщенности организма андрогены способствуют имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Андрогены усиливают эритропоэз и насыщение эритроцитов гемоглобином. Скульптуры “Венеры Милосской” и “Аполлона Бельведерского” иллюстрируют классическое и гармоничное развитие мужского и женского организма под влиянием половых гормонов (рис 8.1, 8.2).



Рис. 8.1. Венера Милосская, Лувр, Париж (около 100 лет до нашей эры).



Рис. 8.2. Аполлон Бельведерский, Леохар (330–320 лет до н.э., зал Бельведер, Ватикан)

Гормональная регуляция менструального цикла. Менструальный цикл – это промежуток времени между двумя менструальными выделениями крови (от первого дня предыдущей менструации до первого дня последующей). Длительность менструального цикла 21–36 дней (у 60 % женщин 28 дней, у 28 % – 21–27 дней, у 12 % – 30–36 дней). Секретция гормонов яичником пребывает под гипофизарным контролем. Гонадотропины гипофиза выделяются по тоническому, эпизодическому и циклическому типу. Тоническая или базальная секреция угнетается по механизму обратной негативной связи периферическими гормонами. Циклическая – стимулируется по механизму обратной позитивной связи периферическими гормонами. Периодическая (пульсирующая) секреция осуществляется в ответ на выделение гонадолиберина гипоталамуса каждые 90–120 мин. Синтез эстрогенов и созревание фолликула определяются стимулированием фолитропином. Одновременно стимулируется 10–15 фолликулов, созревает 1, остальные подвергаются атрезии. Эстрогены усиливают связь фолитропина с рецепторами, способствуют накоплению его в фолликуле, что стимулирует дальнейшую продукцию эстрогенов и созревание фолликула. Пик эстрадиола стимулирует образование гонадолиберина в гипоталамусе с последующей

стимуляцией выделения лютропина и фолитропина гипофизом. Вследствие этого стимулируется разрыв фолликула и овуляция яйцеклетки, выход ее в свободную брюшную полость. На этом заканчивается фолликулярная фаза менструального цикла и начинается лютеиновая. Полость лопнувшего фолликула быстро зарастает гранулезными клетками, заполненными желтым пигментом лютеином. Формируется капиллярная сеть, выделяется прогестерон. Эта фаза (фаза желтого тела) продолжается 7 дней. Прогестерон инактивирует механизмы активной секреции гонадотропинов, их концентрация уменьшается, достигая минимума в середине лютеиновой фазы. Если не произошло оплодотворение, начинается регресс желтого тела. Это обусловлено снижением концентрации гонадотропинов и низкой чувствительностью к ним лютеиновых клеток. Лютеолиз усиливается простагландинами, выделяемыми маткой. Секреция прогестерона уменьшается и через 1–2 дня начинается менструация с отслоением функционального слоя эндометрия. Во время менструации уменьшается секреция эстрогенов, прогестерона, что побуждает к секреции фолитропина и лютропина и началу нового менструального цикла.

В матке в фолликулярную фазу восстанавливается и пролиферирует эпителий, в лютеиновую – в нем происходят секреторные процессы, способствующие имплантации оплодотворенного яйца. В шейке матки также происходят циклические изменения соответственно фазам менструального цикла. В фолликулярную фазу увеличивается размер клеток и продукция ими муцина, pH влагалищного секрета увеличивается до 7,5–8. В лютеиновую фазу уменьшается секреция муцина и снижается pH до 6–6,5.

Во влагалище в фолликулярную фазу разрастается эпителий. К моменту овуляции он достигает максимальной величины (до 300 мкм). В лютеиновую фазу толщина эпителия уменьшается до 120 мкм. Во время менструации отслаивается поверхностный и частично промежуточный эпителий. В молочной железе в фолликулярную фазу расширяются дольки, в лютеиновую они окружаются соединительной тканью, что приводит к увеличению железы, нарастанию напряжения в ней. Во время менструации все изменения регрессируют.

8.2. ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Определение понятия “пол” и эмбриогенез половых желез. Генетический пол обуславливается набором половых хромосом во время оплодотворения. Мужской пол определяется XY хромосомами, женский – XX. В зависимости от хромосомного пола формируется гонадный: яичко у мужчин и яичник у женщин. Половые железы выделяют свойственные им гормоны – андрогены у мужчин и эстрогены у женщин. Под влиянием половых гормонов формируются соответствующие половые органы, внешние морфоструктурные особенности мужчин и женщин. И этим определяется соматический пол. После рождения, исходя из внешних половых признаков, ребенку устанавливают гражданский пол. Выделяют также понятие психического пола, пола аутоидентификации и психосексуальной ориентации. Восприятие человека окружающими (социумом) носит название социального пола. Таким образом, пол – это биологически и социально обусловленная роль субъекта в репродукции и социальной деятельности (табл. 8.2).

Таблица 8.2

Определение понятия “пол”

Мужчины	Женщины	
Генетический	ХУ	ХХ
Гонадный	Яичко	Яичник
Соматогенный	Морфоструктура тела Строение гениталий	
Гражданский	Устанавливаемый при рождении	
Психологический	Самоидентификация человека и его психосексуальная ориентация	
Социальный	Восприятие человека социумом	

Периоды и механизмы полового дифференцирования. Нарушения генетического пола возможны при следующих обстоятельствах:

1. Изменение структуры и количества половых хромосом. При кариотипе 47 ХХУ формируется синдром Клайнфельтера, при кариотипе 47 ХХХ – синдром Шершевского – Тернера. Полисомия половых хромосом возможна вследствие нерасхождения их в мейозе. Синдром Шершевского – Тернера может быть обусловлен делецией одного плеча Х-хромосомы.

2. Мозаицизм половых хромосом (ХХ / ХУ). Встречается у трети больных истинным гермафродитизмом.

3. Точечные мутации генов половых хромосом.

Половые клетки – предшественницы оогониев и сперматогониев – формируются на 3-й неделе эмбриогенеза в стенке желточного мешка. С 4-й недели эмбриогенеза на медиальной поверхности первичной почки из мезенхимальных и целомических клеток формируются половые шнуры, которые и есть предшественниками половых желез. До 6 недели эмбриогенеза они одинаковы у обоих полов (индифферентная стадия). Дифференциация начинается с 6 недели эмбриогенеза, когда в половые шнуры перемешаются половые клетки. Они стимулируют пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных и целомических клеток. При кариотипе 46 ХУ образуются яички, при кариотипе 46 ХХ – яичники. Развитие яичек детерминируется отдельным геном Y хромосомы, SRУ – полдетерминирующий регион.

Формирование яичек. На 6-7 неделе эмбриогенеза из целомического эпителия полового шнура образуется корковый слой, из которого в последующем формируется белковая оболочка яичка. От внутренней поверхности коркового слоя в мезенхиму прорастают соматические и половые клетки. Под влиянием гена SRУ они превраща-

ются в извилистые каналы. Из эпителиальных клеток образуются суспенциты, из мезенхимальных – гландулоциты. С 9 недели эмбриогенеза суспенциты продуцируют фактор регресса мюллеровых ходов, а гландулоциты – тестостерон. Благодаря ему к 22 неделе эмбриогенеза первичные половые клетки дифференцируются в сперматогонии.

Формирование яичников. Яичники отщипываются от первичной почки на 7 неделе эмбриогенеза. Из целомического эпителия половых тяжей в мезенхиму прорастают первичные половые клетки. Размножаясь, они превращаются в оогонии. К 6-му мес. эмбриогенеза образуется до 7 млн оогониев, 15 % из них превращаются в ооциты первого порядка, остальные перерождаются. Ооциты проходят первую стадию мейоза до стадии профазы. Одновременно образуются примордиальные фолликулы, каждый из которых содержит ооцит 1 порядка, окруженный слоем эпителиальных клеток. В дальнейшем примордиальные фолликулы созревают. Вокруг ооцита образуется оболочка, эпителиальные клетки превращаются в многослойный эпителий, из мезенхимальных клеток образуется внешняя оболочка фолликула. Структура яичника формируется к 20-й неделе эмбриогенеза. Он состоит из коркового слоя с фолликулами разной степени зрелости и мозгового, состоящего из соединительной ткани, в которой проходят сосуды и нервы. После рождения у девочки насчитывается около 1 млн фолликулов. Мейоз осуществляется только в преовуляторных фолликулах.

Развитие половых протоков. На 4 неделе эмбриогенеза из мезодермы закладываются парные мезонефральные (вольфовы) протоки, а на 5 неделе латеральнее их формируются парамезонефральные (мюллеровы) протоки. Из вольфова протока на 9–14 неделях эмбриогенеза формируются придаток яичка, выносные каналы яичка, семенные пузырьки. Дифференцировку вольфова протока усиливает тестостерон. Если рядом с вольфовым протоком находится яичник или яичко не выделяет тестостерон, то проток деградирует.

Дифференцировка мюллерова протока. Если рядом с мюллеровым протоком находится нормальное яичко, то на 9–10 неделе эмбриогенеза он деградирует. Дегенерация усиливается выделяемым яичком антимюллеровым фактором. Если рядом с протоком находится яичник, то из протока формируется маточная труба, половина матки (она срастается с половиной противоположной стороны), верхние 2/3 влагалища.

Развитие внешних половых органов происходит одновременно с развитием дистальных отделов пищеварительного тракта. На 3 неделе эмбриогенеза формируется клоакальная мембрана. Спереди от нее формируется половой бугорок, латеральнее – две половые складки. В дальнейшем они разделяются на медиальные, мочеполовые и латеральные губно-мошоночные. Все процессы происходят до формирования гонады и пребывают вне влияния половых гормонов (табл. 8.3).

Отличия в строении женских и мужских гениталий начинаются с 8 недели, когда тестостерон активно влияет на формирование мужских гениталий. Попадая в половой бугорок, он под влиянием 5- α -редуктазы превращается в активную форму (дигидротестостерон) и способствует быстрому росту полового бугорка. Развиваются кавернозные тела и головка полового члена. Латеральные складки, срастаясь между

собой, образуют мошонку. К 4 месяцу эмбриогенеза формирование мужских гениталий заканчивается. У особой женского пола половой бугорок превращается в клитор. Из медиальных складок формируются малые половые губы. Латеральные складки увеличиваются и превращаются в большие половые губы, мочеполая борозда не срастается, из нее образуется преддверие влагалища.

Таблица 8.3

Формирование гонад и гениталий.

Время	Мужской пол	Женский пол
Оплодотворение	XY	XX
0–4 недели	Первичная гонада	
6 недели	Формируется яичко	
7 недели		Формируется яичник
8–12 недели	Семенные пузырьки, семенной канатик, придаток яичка	Матка, маточные трубы, свод влагалища
12–24 недели	Половой член, губчатая часть мочеиспускательного канала, предстательная железа, мошонка	Клитор, половые губы, нижние 2/3 влагалища
30 недели	Яичко спускается в мошонку	

Смещение яичка. Яичко опускается в мошонку во второй половине эмбриогенеза, проходя 2 этапа:

1. Смещается под влиянием фактора регрессии мюллеровых ходов, оставаясь в брюшной полости.
2. Под влиянием тестостерона спускается в мошонку в конце беременности.

После рождения яичко находится в мошонке у 97 % доношенных мальчиков, у 79 % недоношенных. К году у 99 % мальчиков яичко находится в мошонке.

Основными причинами нарушений половой дифференцировки выступают недоразвитие утробной гонады, нарушения биосинтеза гормонов надпочечников (адреногенитальный синдром), нарушения чувствительности рецепторов к адреногенам, нарушения продукции хорионического гонадотропина. Могут также влиять внешние факторы: гормонпродуцирующие опухоли матери, употребление гормональных препаратов, облучение, химические мутагены.

Клиническими признаками врожденной патологии пола есть несформировавшиеся внешние гениталии: отсутствие мочеиспускательного канала на головке полового члена, несращенная мошонка, отсутствие яичек в мошонке, увеличенный пенисообразный клитор. Могут обнаруживаться нарушения внутренних гениталий

и гонад: отсутствие яичников, матки, однорогая матка, отсутствие предстательной железы. Имеют значение также нарушения в половом развитии: задержка или преждевременное развитие половых признаков, отсутствие менструаций, пубертатного скачка роста, несоответствие гениталий гонадному или гражданскому полу.

Агенезия гонад – отсутствие гонад, которое может быть обусловлено отсутствием одной из половодетерминирующих хромосом или нарушением их структуры вследствие влияния эмбриотоксических факторов (ионизирующее излучение, интоксикация во время миграции гонацитов в первичную почку при нормальном кариотипе). Вследствие спонтанной склонности к феминизации формируются производные мюллеровых протоков: матка, трубы, влагалище и внешние гениталии по женскому типу. Чистая агенезия гонад без соматических пороков развития возможна при кариотипе 45 XO или других хромосомных дефектах, но обязательно присутствует одна линия с кариотипом 45 XO (45 % всех агенезий). У 25% агенезий наблюдаются изменения одного из плечей хромосом. Гонада не формируется. Вместо нее образуется соединительнотканый тяж. Есть рудиментарные трубы, матка, инфантильное влагалище, инфантильные внешние половые органы. На время рождения устанавливается женский гражданский пол. Ребенок воспитывается девочкой. Пропорции тела евнухоидные – короткое туловище при относительно удлинённых конечностях. В пубертате не проявляются вторичные половые признаки, менструации отсутствуют. К врачам, как правило, обращаются с жалобами на аменорею или бесплодный брак.

8.2.1. СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО – ТЕРНЕРА

Синдром Шерешевского – Тернера – агенезия гонад или их дисгенезия и соматические пороки развития. Заболевание описано М. А. Шерешевским в 1925 году, Г. Тернером – в 1938 году. Кариотип, как правило, мозаичный. Присутствуют линии с кариотипом 45 XO, другая – с кариотипом 46 XX или 46 XY. Возможен мозаицизм 45 XO/46XX/47XXX. Мозаицизм возникает после оплодотворения вследствие нерасхождения хромосом.

Клиника. У новорожденных детей определяют отек кистей, стоп, короткую шею с вертикальными складками кожи (шея сфинкса), широкую щитообразную грудную клетку. Обязательным для синдрома Шерешевского – Тернера является замедление роста. Оно заметно с раннего детства, особенно в пубертате, когда отсутствует пубертатный скачок роста. Часто наблюдаются симптом крыловидной шеи (широкая складка от сосцевидного отростка к надплечьям), широкая грудная клетка, уменьшение размеров лицевого черепа, вальгусная деформация стоп. Характерен низкий рост волос на шее. Нижняя линия роста может опускаться до проекции 7 шейного позвонка, иногда и ниже (рис. 8.3).

К соматическим порокам развития относятся:

1. Аномалии почек (40 %), подковообразная почка, патология мочеточника.
2. Врожденные пороки сердца (20 %) стенозы, коарктация аорты, пороки аортальных клапанов.



Рис. 8.3. Внешний вид больной с синдромом Шерешевского – Тернера (“Шейя сфинкса”)

3. Нарушения слуха (52 %).
4. Укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, аплазия фаланг (46 %).
5. Эпикантус, или третье веко (23 %).

Часты случаи эндокринной патологии: аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет.

Диагноз синдрома Шерешевского – Тернера основывается на таких признаках:

1. Характерные клинические данные.
2. Отсутствие гонад, инфантильные гениталии.
3. Высокие показатели лютропина и фолитропина в первые 4 года жизни, подъем их в пубертатный период, преимущественно фолитропина.
4. Результаты кариотипирования.
5. Низкий уровень эстрогенов в плазме крови у женщин зрелого возраста.
6. Подковообразная почка, удвоение мочеточников.
7. Пороки сердца.
8. Развитие аутоиммунного тиреоидита.

Дифференциальная диагностика. Синдром Шерешевского – Тернера следует дифференцировать с синдромом Нунан, который похож на него внешне. Этот синдром бывает не только у женщин, но и у мужчин, не нарушены формирование гениталий и гонад, нет нарушений в кариотипе; такие особи фертильны.

Лечение

1. Назначение соматотропина для стимуляции роста, 0,15 ЕД/кг/сут. До 9-летнего возраста для больных с синдромом Шерешевского – Тернера нехарактерны нарушения выделения соматотропина. После 9-ти лет уровень СТГ снижен по сравнению с уровнем здоровых детей, введение его извне ускоряет рост и дифференцировку скелета.
2. Тиреоидные гормоны при явлениях гипотироза.
3. Терапия эстрогенами. Используют этинилэстрадиол или конъюгированные эстрогены.

Лечение проводят в допубертатный период очень низкими дозами для ускорения роста. После достижения максимально возможного роста, дозы эстрогенов увеличивают для феминизации внешности. В дальнейшем назначают циклическую терапию по 28-дневному циклу:

11 дней только эстрогены, затем 10 дней их вводят вместе с прогестинами и 7 дней перерыв.

4. Пациентам с чистой агнезией гонад назначают эстроген-гестагены, используемые для гормонзаместительной терапии в климаксе. Их назначают всю жизнь до возрастного рубежа наступления климакса. Если между менструальноподобными кровотечениями возникают мажущиеся кровянистые выделения, тщательно исследуют эндометрий.
5. Если в кариотипе присутствует линия с Y-хромосомой, хирургически удаляют остатки полового тяжа, поскольку существует угроза гонадобластомы.
6. Уродующие внешность проявления (крыловидная шея, недоразвитие внешних гениталий) корректируют хирургически. Больной и ее окружению требуется также сильная психологическая поддержка.

8.2.2. СИНДРОМ ГЕРМАФРОДИТИЗМА

Синдром гермафродитизма – гетерогенная группа заболеваний с аномальной структурой внешних гениталий. К ним принадлежат:

1. Истинный гермафродитизм.
2. Синдром дисгенезии яичников.
3. Синдром дисгенезии яичек.
4. Адреногенитальный синдром (врожденная вирилизирующая дисгенезия надпочечных желез).
5. Синдром тестикулярной феминизации.
6. Синдром неполной маскулинизации.

К гермафродитизму приводят:

1. Нарушение биосинтеза стероидных гормонов в яичках или надпочечниках.
2. Нарушение эмбриогенеза гонады.
3. Аномалии органов-мишеней.

Аномалии внешних половых органов у особей женского пола (кариотип 46 XX) называют женским псевдогермафродитизмом, а у особей с мужским кариотипом (46 XY) – мужским псевдогермафродитизмом (табл. 8.4).

Истинный гермафродитизм (синдром двуполости)

Наличие у одной особи двух гонад одновременно. Кариотип, чаще 46 XX, иногда 46 XY или химеры 46 XY/46 XX, 46 XX/46 XYX и др. Причиной химер может быть двойное оплодотворение одной яйцеклетки двумя сперматозоидами.

Фенотип чисто мужской или чисто женский. Гениталии двуполые. Латеральная складка с одной стороны образует мошонку и в ней яичко, с противоположной – большая половая губа. Иногда может быть смешанная гонада – овотестис, или яичко с одной стороны, яичник с другой. У всех больных есть матка, иногда маточные трубы. В половозрелом возрасте могут быть менструации. На фоне сформированных внешних мужских гениталий их расценивают как гематурию.

Диагноз устанавливают на основании двуполости гонад, наличия матки на фоне вторичных мужских половых признаков. Окончательный диагноз подтверждают данными биопсии по наличию яичника, яичка.

Таблица 8.4

Диагностика синдрома гермафродитизма

Симптомы		Лабораторные исследования			
Клинические	Гонада определяется	Гонада не определяется			
Сонография органов малого таза	Матки и маточных труб нет	Есть матка и маточные трубы			
Кариотипирование	46.XY	46.XY, 46.XY/XO			46.XX
Гормональное исследование		Высокий уровень фолитропина			Высокий уровень кортикотропина, тестостерона, низкий – кортизола
Лапароскопия и биопсия гонады	Яичко	Овотестис	Яичко в состоянии дистенеза	Яичник	
Диагноз	Синдром тестикулярной феминизации	Истинный гермафродитизм	Синдром дистенезии яичек	Идиопатическая вирилизация	Адреногенитальный синдром (вирилизирующая дисфункция коры надпочечников)

Лечение. Преимущественно формирование субъекта как женщины. Удаляют мужскую гонаду, проводят реконструкцию гениталий. Назначают терапию эстрогенами, в дальнейшем – циклическая эстроген-гестагенная терапия.

8.2.3. СИНДРОМ ДИСТЕНЕЗИИ ЯИЧЕК

Развивается при низкой андрогенной внутриутробной активности яичка. Яичко повреждается вследствие хромосомных мутаций или действия эмбриотоксических факторов. Картиотип, как правило, 46.XY или 46.XY/XO. Гландулоциты яичка, как правило, достаточно активны, герминативный эпителий незрелый. Яичко или в брюшной полости, или у входа в паховый канал. Вследствие недоразвития гонады, не редуцируются производные мюллеровых протоков. Из них формируются рудиментарные матка, маточные трубы и всегда есть влагалище. Внешние гениталии гермафродитные с превалированием более женского или более мужского строения. Недоразвитый половой член более похож на гипертрофированный клитор, часто искривленный, мошонка расщеплена, напоминает большие половые губы, уростра открывается в урогенитальный синус или преддверие влагалища.

Диагностика.

1. Клинические данные – недоразвитие гениталий, их двуполость.
2. Негативный результат буккального мазка (нет полового хроматина).

3. Выявляется матка и маточные трубы.
4. Кариотипирование: 46 ХУ или мозаицизм 46 ХУ/45 ХО.
5. Гистологические результаты исследования гонады указывают на яичко.

8.2.4. СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ.

Вариант ложного мужского гермафродитизма. При этой патологии генетический и гонадный пол мужской, фенотип – женский. Заболевание обусловлено мутациями рецепторов андрогенов. Патогенетическая сущность заболевания состоит в неспособности рецепторов образовывать андроген-рецепторный комплекс или дефекта 5- α -редуктазы, когда не образуется активная форма тестостерона – 5-дигидротестостерон. Из-за наличия мужской гонады и тестостерона редукция производных мюллеровых протоков происходит. У пациентов нет матки, труб, верхней трети влагалища. Вместе с тем из преддверия влагалища формируется уrogenитальный синус, который рассценивается как “слепое” влагалище. Размеры его бывают такими, что обеспечивают беспроблемные половые сношения.

Клинически выделяют две формы синдрома: полную и неполную. При полной форме – женский фенотип, отсутствует половое оволосение на теле, пышные волосы на голове, уrogenитальный синус глубокий.

При неполной тестикулярной феминизации внешние половые признаки двуполые, морфоструктура тела евнухоидная, есть оволосение лобка, пенисообразный клитор, уrogenитальный синус неглубокий.

Диагностика.

1. Клинически диагноз может быть поставлен у девочек во время операции по поводу паховых грыж. В “грыжевом” мешке выявляют яичко, соответствующее возрасту пациента. В пубертате девочки обращаются с жалобами на отсутствие оволосения на лобке и менструаций. Взрослые женщины могут жаловаться на аменорею и бесплодие. При двуполом строении гениталий в толще больших половых губ можно обнаружить яичко.
2. Половой хроматин отсутствует.
3. Кариотип 46 ХУ.
4. Определяются яички, при сонографии нет матки и маточных труб.
5. Окончательный диагноз устанавливается после исследования гистоструктуры гонад.

Лечение. В случае диагностики полной формы тестикулярной феминизации у взрослой женщины истинный пол ей сообщать не следует. У нее женский гражданский пол, женская форма тела и психосексуальная ориентация. Яички не удаляют, поскольку они являются источником эстрогенов. Если диагноз установлен в детстве, яички не удаляют. За ними наблюдают и удаляют только при быстром их росте. В случае орхизомии проводят лечение эстрогенами для установления женской внешности, в дальнейшем – эстроген-гестагенная терапия.

При неполной форме аденогенитального синдрома, мужской аутоидентификации, наличии черт маскулинности проводят лечение андрогенами.

8.2.5. СИНДРОМ РОКИТАНСКОГО – КЮСТНЕРА – МАЙЕРА

Синдром характеризуется врожденной аплазией влагалища и матки. Гонада женская, внешность и гениталии женские. Заболевание диагностируют, как правило, в пубертате, когда отсутствуют менструации.

Лечение. Хирургическое. Пластика искусственного влагалища для возможности половых сношений.

8.2.6. КРИПТОРХИЗМ

Болезненное состояние, когда одно или оба яичка не опускаются в мошонку. Это распространенная патология в детстве. Встречается у 4 % доношенных новорожденных и у 15–30 % недоношенных.

Этиология и патогенез. К этиологическим факторам относят:

1. Низкий уровень лютропина или фолитропина или уменьшение чувствительности к ним. Подобную недостаточную стимуляцию наблюдают при гестозах, асфиксии плода, у недоношенных.
2. Недостаточная андрогенная активность внутриутробного яичка вследствие генетических нарушений, хромосомных aberrаций, влияния эмбриотоксических факторов биологической, химической или физической природы.
3. Механические причины: узкий паховый канал, недоразвитие семенного канатика, вагинального отростка брюшины, гипоплазия сосудов и недостаточное кровоснабжение яичка. Эти факторы нельзя рассматривать отдельно от гормональных. Удлинение пахово-мошоночного тяжа, развитие нервно-мышечного аппарата паховой области и мошонки возможны при достаточном обеспечении лютропином и хориогонином. Одним из условий опускания яичек является также повышение внутрибрюшного давления под влиянием перистальтики кишок.

В случае неопущения яичка в мошонку и пребывания его в брюшной полости яичко деградирует. Одним из факторов деградации является температурный. В мошонке температура на 1–2 °C ниже температуры тела и оптимальна для жизнедеятельности яичка. В неопущенных яичках гибнут сперматогонии, суживается просвет семенных канальцев. Если яичко продолжает пребывать вне своего физиологического ложа до 2–4-летнего возраста ребенка, – оно склерозировано. Дистрофические изменения захватывают и противоположное яичко, которое пребывает в мошонке. Чем дольше пребывает яичко вне мошонки, тем больше вероятность мужского бесплодия. Если яичко находится в брюшной полости до 7–8-летнего возраста, страдает и андрогенная функция его. Уменьшается выделение тестостерона, дигидротестостерона, увеличивается выделение эстрогенов. У мальчиков с крипторхизмом в возрасте 4–6 лет суточная экскреция эстрогенов с мочой в 1,5–2 раза больше, чем у сверстников. Особенно нарастает содержание эстрогенов в плазме крови в пресубертатном и пубертатном периодах. Длительная дистония яичка увеличивает вероятность опухолей в нем. Возможны также перекрут семенного канатика, ущемление, заворот яичка, что требует urgentных хирургических вмешательств.

При нелеченном крипторхизме задерживается начало пубертата, развитие вторичных половых признаков. Бесплодие наблюдается у 100 % мужчин с двусторонним крипторхизмом и у 78 % – с односторонним.

Клиника. Отсутствие в мошонке одного или обоих яичек, недоразвитость вторичных половых признаков, отсутствие кремастерного рефлекса, бесплодие. Крипторхизм может сопровождаться симптомами нарушений внутриутробного развития: гипоспадией, водянкой яичек, паховыми грыжами, гипоплазией опухшего яичка. Могут также наблюдаться широкая переносица, укорочение мизинца, высокое небо, эпикант, диспластические широкорасположенные ушные раковины, низкая линия роста волос на затылке, искривление позвоночника, неправильный прикус, монголоидный разрез глаз, врожденный экзофтальм. Часто наблюдают неврологические симптомы: неврозоподобное заикание, нарушения речи, замедленные движения. Крипторхизм часто является симптомом нарушения половой дифференциации, хромосомных аномалий: гермафродитизма, синдромов Клайнфельтера, Прадера – Вилли, Лоуренса – Барде – Бидля, Нуна.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинический осмотр в положении пациента проводят лежа и стоя. Определяют состояние мошонки: асимметрия, смещение срединного шва, гипоплазия. Пальпаторно определяют состояние внешнего отверстия пахового канала, его ширину и возможность прохождения в него кончика пальца. Больного просят сильно напрячь переднюю брюшную стенку, покашлять. Резкое сужение или заращение пахового кольца свидетельствует о высоком расположении яичка или его агенезии. При неполном крипторхизме яичко нежными движениями теплых рук можно переместить в мошонку.

Если пальпаторно яичко не определяется, используют инструментальные исследования для его нахождения: сонографию, пельвиографию, компьютерную томографию, венографию, лапароскопию с биопсией ткани яичка.

Дифференциальную диагностику крипторхизма следует проводить с эктопией яичка, анорхией, врожденными формами нарушений половой дифференцировки. Часто наблюдают паховую эктопию яичка, которую следует отличать от пахового крипторхизма. При эктопии яичко лежит под кожей в паху и его видно. Во время напряжения брюшной стенки яичко не исчезает, а становится более заметным.

Для качественной оценки наличия тестикулярной ткани проводят пробу с хорио-гонином. Определяют уровень тестостерона в плазме крови и внутримышечно вводят 1500–3000 ЕД на квадратный метр поверхности тела. Через 24 часа повторно исследуют тестостерон в плазме крови. Проба считается положительной при увеличении тестостерона более 50 % от исходного.

Наличие полового хроматина нехарактерно для крипторхизма. Если он определяется, это может свидетельствовать о том, что крипторхизм является симптомом другой врожденной патологии. В таком случае проводят кариотипирование.

Лечение. Экспертами ВОЗ признано, что оптимальными сроками лечения крипторхизма является возраст ребенка 6–24 мес. Лечение проводят хориогиномом. Его назначают дважды в неделю на протяжении 5 недель. На первом году жизни доза составляет 250 ЕД, на втором – 500 ЕД, в возрасте более 7 лет – 1000 ЕД. Если есть вторичные

половые признаки, введение хоригопина противопоказано. В случае неэффективного первого курса лечение повторяют. Достаточным считают три лечебных курса. Если медикаментозное лечение неэффективно, проводят хирургическое низведение яичка с фиксацией его в мошонке (орхиопексия).

Оптимальным считается лечение до 3 лет, возможно до 6 лет. Если крипторхизм выявлен поздно, орхиопексию проводят после завершения пубертатного периода.

Профилактика. Предупредить крипторхизм невозможно. Профилактические меры сводятся к своевременной (после рождения) диагностике крипторхизма и медикаментозному его лечению в оптимальные сроки. При поздней орхиопексии для предупреждения нарушений фертильности и половых расстройств проводят пробу с хоригонином. В случае низкого тестикулярного резерва или негативной реакции на пробу назначают андрогены.

8.2.7. СИНДРОМ МОНОРХИЗМА

Синдром монорхизма – отсутствие яичка с одной стороны. В 78 % это врожденная патология. Приобретенный монорхизм обуславливается травмой яичка или орхитом. Если сохраненное яичко функционирует нормально, мальчик развивается своевременно, взрослые мужчины плодовиты. При гипоплазии яичка задерживается половое развитие, формируются евнухоидные пропорции тела, нарушается сперматогенез. Монорхизм дифференцируют с односторонним брюшным крипторхизмом. Диагноз становится несомненным, когда известными методами исследования тестикулярная ткань не обнаружена.

Лечение. Андрогены назначают в случаях недостаточной или негативной пробы с хоригонином. Это способствует половому становлению, сохранению герминативной способности и половой активности.

8.2.8. СИНДРОМ АНОРХИЗМА

Синдром анорхизма – двустороннее отсутствие яичек у гено- и фенотипических мальчиков. Чаще всего атрофия происходит после 20 недели внутриутробного развития. Уретра уже сформирована по мужскому типу. Отсутствие андрогенов приводит к недоразвитию кавернозных тел полового члена, мошонки. Иногда она отсутствует вовсе (гладкая промежность). От размеров полового члена зависит гражданский пол после рождения. До пубертатного периода мальчики развиваются удовлетворительно. В пубертате формируются евнухоидные пропорции тела, не возникают вторичные половые признаки, у взрослых диагностируют вторичный гипергонадотропный гипогонадизм.

Клиника. У больных евнухоидные пропорции тела. Отсутствуют вторичные половые признаки. Кожа сухая, бледная, несколько утолщена. Половой член детских размеров. Диагноз устанавливают на основании отсутствия тестикулярной ткани, отрицательной пробы с хоригонином. При цитологических исследованиях устанавливают кариотип 46 XY.

Лечение. Определяется возрастом установления диагноза. При несформированных кавернозных телах, недоразвитости полового члена, отсутствии монорхизма целесообразно воспитывать ребенка как девочку с проведением феминизации эстрогенами

и хирургической коррекции пола. При наличии развитого полового члена, мужской аутоидентификации проводят лечение андрогенами.

8.2.9. СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Заболевание описано Клайнфельтером в 1842 г. Болезнь возникает вследствие наличия в мужском кариотипе дополнительной хромосомы. Встречается с частотой 1 : 1000 новорожденных мальчиков. Кариотип 47 ХХУ, но встречаются и случаи полисомии по Х- и У-хромосоме, а также мозаицизм. Например, 46 ХУ/47 ХХУ, 45 Х0/46 ХУ/47 ХХУ и др. Возникновение полисомии по Х-хромосоме обусловлено нерасхождением их в овогенезе или сперматогенезе. У 40 % случаев дополнительная Х-хромосома происходит от отца, все другие случаи – от матери. Нерасхождение хромосом связано с возрастом женщины: у 40-летних их больше в 2–3 раза сравнительно с 20-летними.

Патогенез клинических проявлений синдрома Клайнфельтера обусловлен гиалинозом семенных канальцев и гибелью сперматогенного эпителия.

Гландулоциты яичек не погибают, хотя количество вырабатываемого ими тестостерона уменьшается. Усиливается андрогенез в надпочечных железах. Наблюдается относительная гиперэстрогемия, что является причиной роста молочных желез и ожирения.

Клиника. Эмбриогенез при синдроме Клайнфельтера не страдает, поэтому поставить диагноз в перинатальном периоде тяжело. Чаще при этом синдроме встречается крипторхизм. Он может стать причиной диагностических поисков. Могут быть признаки дизморфизма: монголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, пороки развития ушных раковин, широкая переносица.

Проявления дизморфизма нарастают по мере увеличения полисомии половых хромосом.

Мальчики с синдромом Клайнфельтера опережают по росту своих сверстников, часто имеют грацильное строение тела и евнухоидные пропорции. В пубертате становятся заметными евнухоидные пропорции, гинекомастия, не увеличиваются в размерах яички. У взрослых привлекает к себе внимание высокий рост и евнухоидные пропорции тела.

Яички маленькие, уплотненные, иногда тестоватой консистенции. Половой член обычных размеров и формы, гинекомастия, оволосение по женскому фенотипу.

Мужчины могут жаловаться на бесплодие. Нарушения интеллекта возрастают по мере увеличения Х-хромосом в кариотипе.

Диагностика.

1. Клинические проявления заболевания. Опорными признаками являются высокий рост, евнухоидные пропорции тела, гинекомастия, маленькие яички.
2. Наличие хроматина в буккальном мазке более 4 %.
3. Уменьшение содержания тестостерона в крови.
4. Увеличение содержания эстрогенов и фолитропина в плазме крови.
5. Данные кариотипирования.
6. Гиалиноз семенных канальцев, атрофия герминативного эпителия при гистологическом исследовании биоптата яичка.

Лечение. В препубертатный период мальчикам назначают анаболические стероиды, препараты с солями цинка, мультивитаминовые препараты с минералами. В пубертате для маскулинизации и развития предстательной железы назначают андрогенные препараты, не метаболизирующиеся в эстрогены. После формирования вторичных половых признаков назначают постоянную заместительную терапию андрогенами.

8.3. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ МАЛЬЧИКОВ

Выделяют критические периоды в половом становлении:

1. Фетальный.
2. Новорожденности.
3. Препубертат.
4. Пубертат.

В фетальном периоде с 8 до 14 недели регулятором полового развития выступает хориогонин. Он стимулирует образование тестостерона в яичках. С 12 недели развития стимуляция яичек осуществляется гипоталамическими и гипофизарными гормонами, фолитропином и лютропином. На 30 неделе беременности под влиянием тестостерона яички опускаются в мошонку.

После рождения содержание тестостерона в плазме крови новорожденного уменьшается, с 7 суток жизни его концентрация вновь постепенно увеличивается, достигая максимума к 1-месячному возрасту и удерживается на этом уровне до 3 мес. Под влиянием тестостерона завершается формирование герминативного эпителия и гипоталамуса. В возрасте от 2 до 7 лет содержание тестостерона в плазме крови низкое. Изменения в половой системе мальчиков в препубертатный период осуществляются под влиянием андрогенов надпочечных желёз. В возрасте 7–8 лет усиленно выделяется дегидроэпиандростерон, увеличиваясь значительно к 12-летнему возрасту.

Секреция надпочечных андрогенов регулируется кортикотропином и не зависит от влияния фолитропина и лютропина. Надпочечниковые андрогены обуславливают развитие вторичных половых признаков, особенно оволосения.

С 9-летнего возраста увеличивается выделение тестостерона. Под влиянием дигидротестостерона, который образуется из него, начинается рост яичка. Увеличение его до 2,5 см в длину и до 4 см³ в объеме сигнализирует начало пубертата. Из мошонки уходит жировая клетчатка, мошонка пигментируется, покрывается складками. Яички опускаются на дно мошонки.

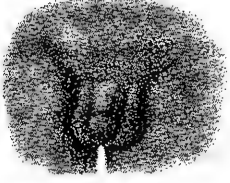
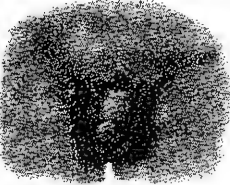
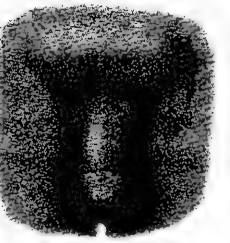
Увеличивается в размерах половой член. Появляется оволосение на лобке, затем под мышками, пупок на верхней губе, подбородке, лице, который постепенно заменяется остевым волосом.

Возрастные параметры полового развития мальчиков следующие: в 11–12 лет увеличивается размер яичек, в 12–13-летнем возрасте увеличивается половой член в длину, идет оволосение лобка. Изменение голоса проявляется в 12,5–13,5 лет, физиологическая гинекомастия – в 13–14 лет. Оволосение под мышками, изменение архитектоники скелета, первые поллюции появляются в возрасте 14–15 лет.

Для оценки развития внешних половых органов, половых признаков используют классификацию по Таннеру (табл. 8.5).

Таблица 8.5

Стадии развития наружных гениталий и полового оволосения у мальчиков

Стадия	Фото	Примечания	Объем яичек по Prader, мл	Средний возраст
Стадия 1		Оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные.	2–3	
Стадия 2		Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной.	4	11,7 ± 1,3
Стадия 3		Волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость.	10	13,2 ± 0,8
Стадия 4		Оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бёдер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию.	12	14,7 ± 1,1
Стадия 5		Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров.	15	15,5 ± 0,7

Завершение полового созревания, которое проявляется ростом бороды, усов, оволосением живота, внутренней поверхности бедер, происходит в возрасте 14–16 лет. Архитектоника скелета по мужскому типу изменяется под влиянием тестостерона. Для определения морфоструктуры тела измеряют рост, длину ноги от стопы до большого вертела, окружность грудной клетки на уровне сосков и нижних углов лопатки (на выдохе), межакромиальные и межвертельные дистанции. У взрослого длина ног меньше от роста вдвое, межвертельный размер на 10 см меньше межакромиального.

Наблюдаемые отклонения архитектоники скелета: инфантильность, гиноидность, евнухоидность. Инфантильность – сохранение пропорций тела, свойственных детям, относительно малые размеры тела в ширину по отношению к росту. Евнухоидность – превалирование длины ног над длиной туловища. Гиноидность – увеличение размеров таза. Соматополовое развитие оценивают также по рентгенограмме кисти: наличие гороховидной кости в возрасте 10–11 лет совпадает с увеличением яичек.

Наличие сесамовидной косточки в первом запястно-фаланговом суставе в возрасте 13,5 лет свидетельствует об активном функционировании яичек. Синостоз первой пястной кости в возрасте 16,5 лет свидетельствует о завершении полового формирования. Оссификация метафизов и закрытие зон роста подтверждает достаточную андрогенную насыщенность организма.

8.3.1. ЗАДЕРЖКА СОМАТО-ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ МАЛЬЧИКОВ

Задержка полового развития мальчиков – состояние, когда после 14 лет отсутствуют проявления полового развития.

Причинами задержки могут быть конституциональные факторы, тяжелые соматические заболевания, отсутствие или функциональная неполноценность яичек, заболевания с нарушением выделения лютропина, фолитропина.

Клиника. Конституциональная задержка полового развития может быть конституциональной соматогенной, синдромом ложной адипозодистрофии.

Конституциональная соматогенная форма задержки полового развития проявляется отсутствием роста яичек, полового члена в возрасте 13–14 лет и отсутствием вторичных половых признаков в возрасте 15–16 лет. Характерно также отставание в соматическом развитии. Причиной является снижение чувствительности гонад к стимуляции лютропином и фолитропином.

Синдром ложной адипозогенитальной дистрофии наблюдается у подростков с ожирением. Препубертатное ожирение извращает пропорции тела. Жир преимущественно откладывается на животе, бедрах, ягодицах, груди. Развивается ложная гинекомастия с втянутыми сосками. Замедляются темпы роста и полового развития.

Диагностика. Определяют пропорции тела, состояние гениталий. Обязательно выясняют анамнез родителей. Учитывают их рост, начало полового созревания отца.

Конституционально-семейные формы задержки полового развития носят семейный характер. Необходимо оценить рентгенологически физиологический возраст пациентов. Как правило, наблюдается отставание его от паспортного возраста до 2 лет.

В крови исследуют содержание тестостерона, дегидроэпиандростерона, лютропина, фолитропина, пролактина. Функциональные резервы яичек определяют пробой

с хориогонином. При высокорослости, инфантильности скелета, маленьких плотных яичках возникает подозрение на синдром Клайнфельтера.

Проводят компьютерную томографию для исключения поражения мозга. Исследуют глазное дно и поля зрения. Необходимо также проконсультировать семью у медицинского психолога для выяснения причин сосредоточенности пациента на своем состоянии и поиска психических отклонений.

Дифференциальная диагностика. Осуществляется для отделения патологических и физиологических форм задержки полового развития.

Синдром ложной адипозогенитальной дистрофии необходимо отличать от истинной. Опорными точками являются отсутствие задержки роста, изменений на глазном дне и поля зрения. Всегда есть единичные волосики у корня полового члена. Проба с хориогонином всегда положительная.

8.3.2. СИНДРОМ ЛОЖНОГО МИКРОПЕНИСА

Скорее всего, это психологическое представление о размерах половых органов. Если развести складки жира, вытянуть кожу на лобке, то окажется, что размеры полового члена гораздо больше, чем представляется.

Истинный микропенис – это врожденная патология, обусловленная недоразвитием пещеристых тел. Патология возникает вследствие отсутствия роста полового бугорка в эмбриогенезе. Диагностируется, как правило, после рождения или вскоре после него. При осмотре полового члена почти не видно, контурирует либо крайняя плоть, либо отверстие уретры.

Идиопатический микропенис

При этом соматическое и половое развитие соответствует возрасту. Размеры полового члена на нижней границе нормы или несколько меньше. Психосексуальное развитие не отличается от сверстников. Иногда возникает потребность в психологической реабилитации родителей, реже – подростка.

Лечение. Подросткам с конституциональными формами задержки полового развития необходимо обеспечить оптимальный режим жизни. Исключить чрезмерные физические нагрузки, обеспечить рациональное питание, достичь нормальной массы тела, особенно при ожирении.

При патологических нарушениях полового развития необходима терапия андрогенами в малых дозах для усиления роста, затем пожизненная терапия андрогенами.

8.3.3. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ МАЛЬЧИКОВ

О преждевременном половом развитии говорят, когда признаки начала полового созревания появляются ранее 10 лет. Различают истинное и ложное преждевременное половое развитие. Истинное развитие может наступить при травмах головного мозга, его опухолях, первичном гипотирозе, врожденной вирилизирующей дисфункции надпочечных желез, может быть идиопатическим. Патогенетической основой истинного преждевременного полового развития есть ранняя активация импульсной секреции гонадолиберина, его гиперсекреции, чрезмерная секреция лютропина, фолитропина. Ложное преждевременное половое развитие возникает при опухолях головного мозга,

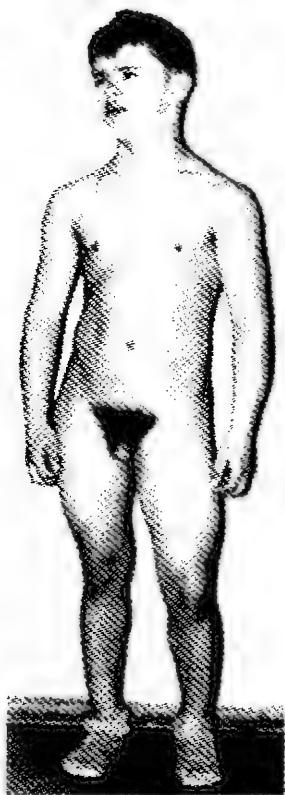


Рис. 8.4. Преждевременное половое развитие

андрогенпродуцирующих опухолях, опухолях, продуцирующих хориогонин, врожденной вирилизирующей дисфункции надпочечных желез.

Клиника. Истинное преждевременное половое развитие всегда правильное, последовательное и завершенное. Оно начинается с вирилизации и заканчивается сперматогенезом. Андрогены ускоряют рост и развитие ребенка, поэтому такие дети обгоняют своих сверстников в физическом развитии и росте. Затем он замедляется вследствие оссификации метафизарных пластинок (рис. 8.4). Идиопатическое преждевременное половое созревание протекает без отклонений в физическом и психологическом развитии. Диагноз устанавливают после исключения всех иных причин ускорения полового развития. Среди всех случаев преждевременного полового созревания мальчиков идиопатическое занимает 20 %.

При патологических формах преждевременного полового созревания можно выявить неврологическую симптоматику, отклонения в психическом развитии. У детей наблюдается косоглазие, напряжение конвергенции глазных яблок, менингеальные симптомы и патологические рефлексы. Свойственно нарушение вегетативных реакций: булимия, полидипсия, нарушение терморегуляции. При опухолях эпифиза появляются симптоматика ишмицизма: жажда, полиурия, полидипсия. Может быть ожирение. Часто наблюдается чрезмерная возбудимость вплоть до истероидных припадков.

У мальчиков с плохо компенсированным гипотирозом ускорение полового развития обусловлено избытком тиролиберина, который структурно похож на гонадолиберин.

При гиперсекреции андрогенов надпочечных желез ускоряется рост скелета. Рентгенологический возраст опережает паспортный, увеличиваются в размерах гениталии.

Ложное преждевременное половое развитие проявляется ростом полового члена, появлением вторичных половых признаков без увеличения в размерах яичек и сперматогенеза в них. Наиболее часто он возникает на фоне недиагностированной вирильной формы надпочечниковой дисфункции, опухолей надпочечных желез, яичка, печени, которые продуцируют хориогонин. Клинически можно определить опухоли этих органов.

Преждевременное адренархе проявляется оволосением под мышками, на лобке без ускорения роста и увеличения в размерах полового члена. Оно обусловлено увеличением секреции надпочечных андрогенов. Их уровень выше

возрастной нормы, но не более, чем в пубертатном периоде. Если отсутствует иная патология, половое развитие заканчивается в обычные сроки.

Конституциональная гиперсекреция тестостерона – аутоиммунно-доминантное заболевание, связанное с точковыми мутациями генов рецепторов к лютропину и хориогонину. Явления вирилизации у мальчиков начинаются в возрасте около 2 лет и в возрасте 3–5 лет формируются вторичные половые признаки. Фертильность мужчин с этим состоянием не нарушена.

Диагностика. При опросе пациента и его окружения обязательно выяснить время появления вторичных половых признаков, их последовательность, темпы роста ребенка. Уточняют данные о течениях беременности, применении медикаментов, течениях родов, родовой травмы.

При осмотре обращают внимание на размеры полового члена и яичек; если они не увеличены, возникает вопрос о ложном преждевременном половом созревании.

Инструментальная диагностика включает рентгенографию кисти и определение костного возраста. Выполняют рентгенографию эпифизов предплечий и голени для выяснения состояния их оссификации. При наличии неврологической симптоматики и психических нарушений можно заподозрить опухоль головного мозга. Проводят компьютерную или МР-томографию головы. Также исследуют состояние надпочечных желез, органов брюшной полости. Исследуют уровень гормонов плазмы: тестостерона, дегидроэпандростерона, кортизола, кортикотропина, лютропина, фолитропина, хориогонина.

Дифференциальная диагностика. Направлена на определение истинного или ложного преждевременного полового развития. Положительная проба с хориогонином указывает, что половое развитие истинное, хотя генез его неясен. Угнетение выделения андрогенов надпочечных желез при проведении пробы с глюкокортикоидами указывает на врожденную вирилизирующую дисфункцию надпочечников. Большая часть ложного преждевременного полового развития обусловлена опухолями, продуцирующими андрогены. Поэтому диагностический процесс направлен на поиск локализации опухоли.

Лечение. Вирилизирующие формы врожденной дисфункции надпочечников лечатся глюкокортикоидами. В случаях опухолей, их лечат хирургически. При быстром прогрессировании преждевременного истинного полового развития назначают препараты с антиандрогенной и антигонадотропной активностью, андрокур в дозе 50–100 мг. Блокируют рецепторы гонадолиберина синтетическими агонистами гонадолиберина: деслорелином, бусерелином, нафарелином. Неполные формы преждевременного полового развития лечения не требуют, только наблюдения.

8.3.4. ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия – это доброкачественное увеличение молочных желез у мужчин. Как правило, это не самостоятельное заболевание, а симптом иных заболеваний. Разрастание жировой клетчатки в молочных железах или их опухоли называют псевдогинекомастией.

Этиология и патогенез. Гинекомастия у новорожденных возникает вследствие избытка материнских и плацентарных эстрогенов и проходит самостоятельно в течение 2 месяцев. Физиологическая гинекомастия в пубертате наблюдается у 40–70 % мальчиков. Она чаще двусторонняя (симметричная или асимметричная), может быть

односторонней. Причиной ее развития считают повышение соотношения эстрогенов к андрогенам в пубертате и увеличение гонадотропинов. Патологические формы гинекомастии обуславливаются низким уровнем андрогенов в плазме крови, повышением пролактина или лютеинизирующего гормона, увеличением содержания эстрогенов при гипогонадизме или эстрогенсекретирующих опухолях. Гинекомастия может развиваться при нормальном уровне эстрогенов, но сниженном уровне андрогенов. Лекарственная гинекомастия возникает при приеме эстрогенов, препаратов, стимулирующих синтез эстрогенов (кломифен, хориогонин), тормозящих синтез андрогенов (спиронолактон), блокирующих связь андрогенов с их рецепторами (циметидин). При системных заболеваниях гинекомастия также обусловлена избытком эстрогенов вследствие избыточной ароматизации андростендиола и повышения синтеза секссвязывающего глобулина.

Клиника. Гинекомастия может протекать бессимптомно и выявляться при пальпации, когда железы увеличены незначительно. Иногда размеры желез большие и это привлекает внимание пациента. Иногда из сосков выделяется подобная молозиву жидкость. В 80 % гинекомастия бывает двусторонней. При односторонней гинекомастии возможна опухоль молочной железы.

Диагностика. Если есть признаки неполной маскулинизации, возможно нарушение синтеза андрогенов или резистентность к ним. Тщательно исследуют яички. При увеличении одного из них возможна его опухоль. Исследуют кариотип при подозрении на синдром Клайнфельтера. Лабораторные исследования включают определение тестостерона, эстрадиола, пролактина, лютропина, фолитропина, хориогонина.

Выполняют УЗИ грудных желез. При этом проводят дифференциальную диагностику между истинной и ложной гинекомастией. При подозрении на опухоль молочной железы выполняют маммографию.

Лечение. Транзиторная ювенильная гинекомастия лечения не требует. Если она продолжается более трех лет, используют медикаментозное лечение клмифена цитратом и бромкриптином. Хирургическое лечение сводится к иссечению железистой ткани. Оно проводится при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

8.3.5. ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

Этот полиэтиологический клинический синдром обусловлен снижением или прекращением функции яичек. Поскольку яички синтезируют тестостерон и продуцируют сперматозоиды, для гипогонадизма характерен недостаток обеих функций. Гипогонадизм сопровождается недоразвитием половых органов, вторичных половых признаков и бесплодием.

Различают первичный – гипергонадотропный и вторичный – гипогонадотропный гипогонадизм.

Первичный гипогонадизм возникает вследствие патологии яичек. Снижается секреция тестостерона, отсутствует торможение гонадотропинов, нарастает их синтез.

Вторичный гипогонадизм является следствием патологии гипоталамо-гипофизарной системы, которая сопровождается дефицитом гонадотропинов. Вследствие этого не происходит стимуляция функции яичек. Гипогонадотропный гипогонадизм может быть и третичным вследствие патологии гипоталамуса и недостатка гонадолиберина.

Клинические проявления гипогонадизма зависят от возраста, когда возник дефицит андрогенов, и меры этого дефицита. Недостаток тестостерона на ранних стадиях эмбриогенеза приводит к развитию мужского псевдогермафродитизма, на более поздних стадиях – к дистопии яичек и недоразвитию полового члена. Допубертатный гипогонадизм проявляется недоразвитием половых органов, вторичных половых признаков. Формируется евнухоидное строение тела. Яички маленькие, мошонка не развита, половой член маленький. Недостаточно развиты мышцы, голос высокий.

Мужчины жалуются на снижение потенции, импотенцию, отсутствие либидо, бесплодие. Уменьшается или прекращается вовсе рост волос на лице, туловище, под мышками, на лобке. По мере течения гипогонадизма уменьшается мышечная масса, может развиваться остеопороз, гинекомастия, даже с галактореей.

Первичный приобретенный гипогонадизм

Причиной гипогонадизма выступают орхит, эпидидимит, травмы, кастрация, аутоиммунные нарушения, ионизирующие облучения, химические повреждения, опухоли яичек.

Клиника. Проявления гипогонадизма зависят от степени андрогенной недостаточности и возраста появления заболевания. В допубертатном периоде гипогонадизм не манифестирует. Он замечен в пубертате. Выявляется симптоматика полового инфантилизма, евнухоидизм. Ожирение с преимущественным отложением жира на груди и в нижней части туловища. Голос детский. Половые органы не развиваются. Отсутствуют вторичные половые признаки.

У взрослых мужчин манифестируют проявления демаскулинизации и деандрогении. Постепенно исчезают вторичные половые признаки, выпадают волосы на лице, под мышками, на лобке, истончаются на голове. Исчезает либидо, эрекция, потенция.

Диагноз. Устанавливают на основе анализа клинических показателей, анамнестических данных. Уровень тестостерона низок, гонадотропинов – повышен.

Лечение. Заместительная терапия андрогенами.

Вторичный приобретенный гипогонадизм

Этиология и патогенез. Причиной гипопитуитаризма выступают деструктивные поражение гипоталамо-гипофизарной системы вследствие травмы, опухолей, ишемии, хирургических вмешательств.

Клиника. Проявления заболевания зависят от возраста его появления. Симптомы гипогонадизма в пубертате проявляются задержкой соматического развития. У взрослых – признаки демаскулинизации и гипоандрогении.

Диагностика. Анамнестические данные, клинические проявления, результаты краниографии и гормональных исследований.

Лечение. Заместительная терапия гормонами в зависимости от клинических проявлений.

Гиперпролактинемический гипогонадизм

Этиология и патогенез. Длительная гиперпролактинемия угнетает продукцию тестостерона яичками, нарушает образование в тканях дигидротестостерона, вызывает атрофию клеток Лейдига вследствие снижения продукции гонадотропинов.

Клиника. Гиперпролактинемия в пубертате приводит к задержке сомато-полового развития. У взрослых мужчин исчезает либидо, развивается гинекомастия, бесплодие.

Диагностика. Краниография. Повышение содержания пролактина в плазме крови.

Лечение. Применяют препарат бромкриптин в дозе от 2,5 до 7,5 мг в сутки. При наличии опухоли ее удаляют хирургически.

8.3.6. ГИПОГОНАДИЗМ У ЖЕНЩИН

Симптомокомплекс, обусловленный снижением или отсутствием функции яичников.

По происхождению выделяют первичный и вторичный гипогонадизм. Первичный гипогонадизм наступает вследствие патологии яичников. Недостаток или отсутствие эстрадиола и прогестерона не оказывают тормозящего влияния на аденогипофиз и выделение им фолитропина и лютропина. Их концентрация в плазме крови повышается. Этот вид гипогонадизма называют гипергонадотропным.

Вторичный гипогонадизм развивается вследствие недостаточной секреции гонадотропинов гипофиза, и поэтому он именуется гипогонадотропным.

Причины первичного гипогонадизма:

1. Гонадальный агенез.
2. Гонадальный дисгенез (синдром Шерешевского – Тернера, другие синдромы, обусловленные полисомией или структурными нарушениями в X-хромосоме).
3. Нарушения биосинтеза эстрогенов.
4. Синдром тестикулярной феминизации.
5. Хирургическая кастрация яичников.
6. Лучевая или химиотерапия.
7. Туберкулез яичников.
8. Аутоиммунные заболевания яичников.
9. Эстрогенсекретирующие опухоли яичников.
10. Гиперпродукция андрогенов.
11. Синдром поликистозных яичников.
12. Синдром резистентных яичников.

Клиника. Первичная яичниковая недостаточность всегда манифестирует аменореей. При обследовании необходимо уточнить время нарушений менструальной функции. Аменорея может быть первичной, то есть отсутствие месячных кровотечений с 14 лет. При этом возможны 2 варианта: отсутствие вторичных половых признаков и нормальное развитие вторичных половых признаков. При отсутствии вторичных половых признаков наиболее вероятной причиной аменореи могут быть нарушения половой дифференцировки и хромосомные аномалии.

Обследование включает тщательный осмотр гениталий, определение их соответствия гражданскому полу.

Определяют уровень эстрогенов, андрогенов, гонадотропинов в плазме крови, исследуют половой хроматин. При необходимости выполняют кариотипирование.

Проводится тщательное исследование внутренних половых органов: УЗИ органов малого таза, МРТ.

Дифференциальный диагноз аменореи у женщин с правильно сформированными гениталиями проводят путем исключения заболеваний, которые могут вызвать аменорею:

беременность, первичный гипотироз, истощающие заболевания, плохое питание, анорексия нервоза, болезнь и синдром Иценко – Кушинга; препятствия выделения месячных кровей: атрофия шейки матки, влагалища, отсутствие матки, влагалища.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

Причины:

1. Гипофизарные: опухоли гипофиза, пролактинома, гемохроматоз, саркоидоз, послеродовой некроз передней доли гипофиза (синдром Шихана), аутоиммунный гипопитuitarизм.

2. Ятрогенные: гипопизэктомия, воздействие высоких энергий, химические повреждения.

3. Гипоталамические: хронические заболевания, травмы, опухоли гипоталамической области; недостаточность гонадолиберина, синдром Кальмана, анорексия нервоза и булимия, психогенная депрессия, гипоталамическая аменорея, аменорея атлетов.

4. Гиперпролактинемия.

5. Пинеалома (опухоль шишковидной железы).

6. Вторичная яичниковая недостаточность после приема пероральных контрацептивов.

Гипопитuitarизм, вне зависимости от причины его возникновения, имеет следствием снижение выработки гонадотропинов или полное прекращение их синтеза и секреции. Вследствие этого не созревают фолликулы, нет синтеза эстрогенов, нет овуляций и синтеза прогестерона. Прекращаются менструации. Отсутствует пролиферация эндометрия, вагинальный эпителий начинает атрофироваться.

Диагностика. Оценка структурного состояния гипофиза, выявление опухолей в нем. В плазме крови снижен уровень фолитропина и лютропина.

Лечение. При возможности – устранение патологии гипофиза. Для устранения аменореи проводится циклическая эстроген-гестагенная терапия.

Синдром Кальмана

Гипогонадизм с гипо- или аносмией.

Этиология и патогенез. В основе заболевания – поражение обонятельных луковиц и ядер гипоталамуса, которые секретируют гонадолиберин. Отсутствует стимуляция гипофиза и выделение им гонадотропинов.

Клиника. Задержка сомато-полового развития и созревания, аменорея, гипо- или аносмия.

Диагностика. Задержка полового развития. Гипо- или аносмия. Низкие уровни лютропина и фолитропина.

Лечение. Циклическая эстроген-гестагенная терапия. Для стимулирования овуляции назначают гонадотропин.

Гирсутизм

Гирсутизм – это избыточный рост терминальных волос у женщин в необычных для них местах тела. Гирсутизм проявляется оволосением лица, груди, спины, белой линии живота, конечностей, особенно внутренней поверхности бедер.

Этиология и патогенез. Причиной гирсутизма является избыток тестостерона и дигидротестостерона или повышение активности 5- α -редуктазы с увеличением количества дигидротестостерона в волосяных луковицах.

В норме от рождения и до периода половой зрелости тело женщины покрыто мягкими тонкими бесцветными пушковыми волосами. Грубые пигментированные терминальные волосы до периода полового созревания имеются на голове, бровях и ресницах. В период адренархе пушковые волосы сменяются терминальными в андрогензависимых областях: под мышками и на лобке. Резко выраженный гирсутизм с признаками вирилизации: низкий голос, увеличение мышечной массы, формирование мужского морфотипа, атрофия молочных желез – свидетельствует об органической природе заболевания. Быстрое нарастание симптомов вирилизации свойственно опухолям.

Причины гирсутизма: синдром поликистозных яичников, андрогенсекретирующие опухоли яичников. Болезнь и синдром Иценко – Кушинга. Андрогенсекретирующие опухоли надпочечников. Врожденная гиперплазия коры надпочечников. Снижение продукции стероидсвязывающего глобулина печенью. Идиопатический гирсутизм.

Клиника. Проявления гирсутизма, вирилизации, признаки заболевания, приводящего к гирсутизму.

Диагностика. Проводится по ведущему клиническому синдрому.

Идиопатический гирсутизм.

Диагноз устанавливается после исключения всех иных причин гирсутизма. В патогенезе идиопатического гирсутизма лежит либо повышение чувствительности волосяных фолликулов к нормальному содержанию дигидротестостерона, либо повышение образования его в волосяных луковицах.

Клиника. Гирсутизм. Нет нарушений менструальной и детородной функций.

Диагностика. Уровень тестостерона и дигидротестостерона в норме. При повышенной активности 5- α -редуктазы увеличивается экскреция с мочой метаболита дигидротестостерона – андростендиола глюкуропида.

Лечение. Лечение основного заболевания, приводящего к гирсутизму. При идиопатическом гирсутизме используется косметическое лечение, контрацептивы, обладающие антиандрогенным действием, цитотерона ацетат, сниронолактон.

8.4. НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК

Условно половое развитие женщины делят на такие периоды: нейтральный (асексуальный), до 5–6 летнего возраста девочки; препубертатный – с 6 до 10 лет; пубертатный – с 9–10 лет и до завершения полового созревания. Начало полового созревания совпадает с увеличением секреции надпочечниками дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата. Они способствуют росту. У них незначительно выражено андрогенизирующее действие. Эта стадия развития носит название адренархе. С нача-

лом функционирования системы гипоталамус–гипофиз гонада начинается выделение эстрогенов фолликулами и рост молочных желез – телархе. Тестостерон яичников обуславливает оволосение лобка, под мышками и бедер – пубархе. Через 3 года от начала роста молочных желез появляются первые менструации – менархе. Возрастные периоды полового развития девочек следующие. В 8–10 лет начинается рост молочных желез и дифференциация больших и малых половых губ. В 10–12 лет молочные железы выходят за край ареол, появляются пушковые волосы на лобке и начинают функционировать апокринные железы. В возрасте 12–14 лет молочные железы возвышаются над грудной клеткой, ареолы пигментируются, появляется оволосение лобка и под мышками, появляются первые менструации. Половое развитие девочек завершается в 16 лет и проявляется оволосением по женскому типу, специфическим запахом пота, слизистыми выделениями из влагалища, регулярными менструациями (табл. 8.6, рис. 8.5).

Таблица 8.6

Показатели полового развития девочек

Половое развитие	Проявления	Средний возраст
1	Молочные железы не увеличены. Ареолы в диаметре до 2 см. соски грудей над поверхностью ареол. Оволосения лобка нет	пубертатный
2	Телархе: начало роста молочных желез, увеличение сосков	10,5–11,5
	Адренархе: единичные прямые слабопигментированные волосы преимущественно на больших половых губах	12–12,5
3	Нагрубание молочных желез, оволосение лобка	12,5–13 10–14,5
	Оволосение под мышками	12,5–13 10–15
4	Соски ареолы выступают над поверхностью молочной железы, оволосение лобка, появление угревой сыпи, менархе	13–13,5 11–15,5
	Регулярные месячные	14–14,5 12–17
5	Достаточное развитие молочных желез	14–15 12–17,5
	Оволосение внутренней поверхности бедер	14,5–15 12–17

Становлению менструаций способствует не только достижение определенного уровня половых гормонов, но и достижение определенной критической массы жировой ткани. Менструации возможны, когда она составляет 22 % всей массы тела девочки. Первая менструация начинается благодаря гормону жировой ткани лептину. Это полипептид из 167 аминокислот, образующийся в жировой ткани. Кровью он приносится в гипоталамус, стимулирует выделение гонадолиберина, что, в свою очередь, способствует выделению лютропина и фолитропина.

Хотя менархе являются показателями полового развития девочки, полное завершение его происходит через 2–3 года. Сначала менструации могут быть нерегулярными, менструальные циклы ановуляторными, пропорции тела – не соответствовать женским. Продолжается рост молочных желез. Полное их развитие достигается под влиянием прогестерона и завершается после первых родов.

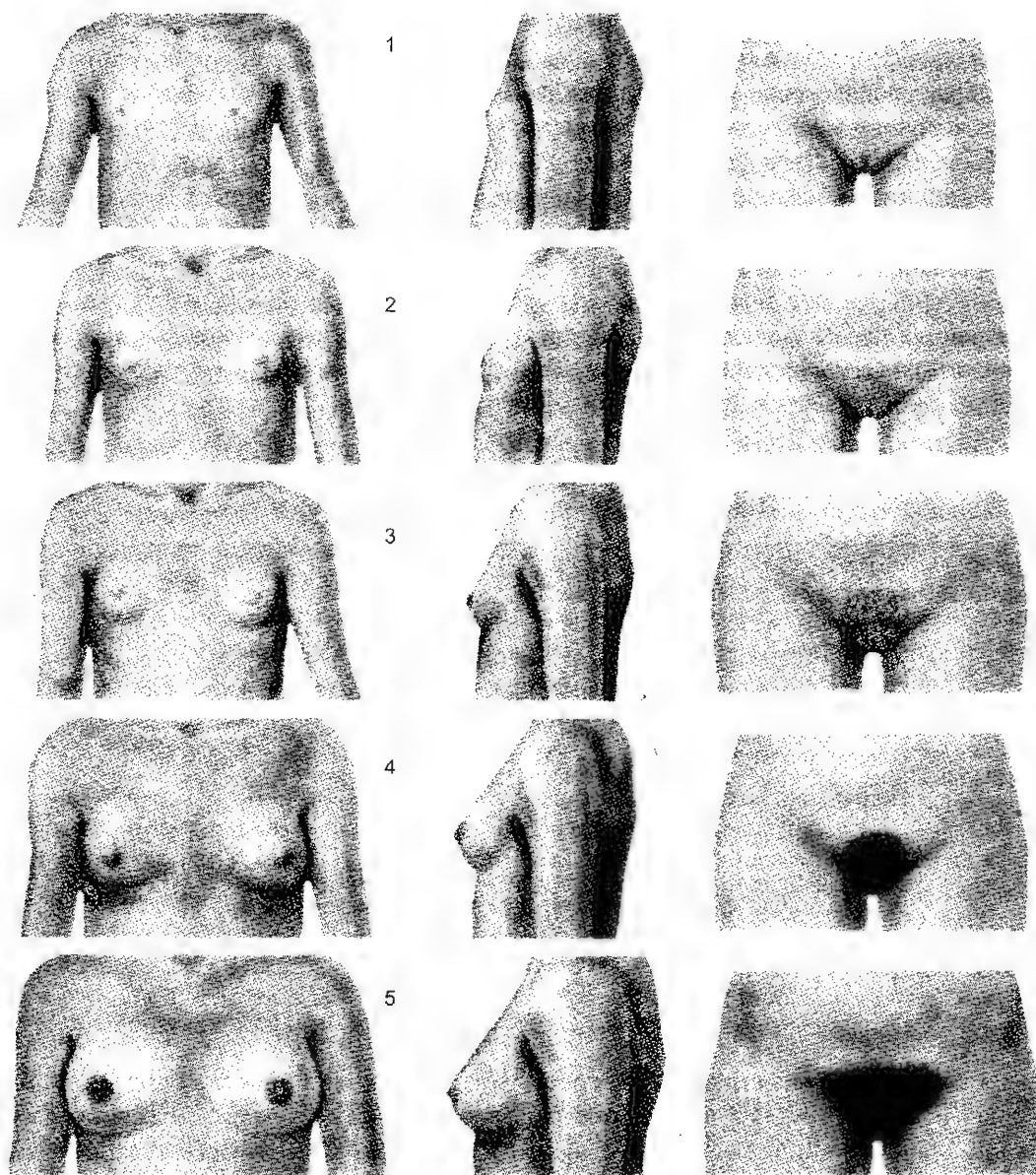


Рис. 8.5. Схематическое изображение стадий развития молочных желез и степени оволосения лобка у женщин (по Таннеру)

8.4.1. ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК

О задержке полового развития девочек говорят при отсутствии адренархе в 13 лет и менархе в 15-летнем возрасте. Если половое развитие начинается своевременно, но через 5 лет от этого отсутствуют менструации, то говорят о задержке менархе. О не-

полном половом развитии говорят при запаздывании появления вторичных половых признаков и менархе.

Этиологическая классификация задержки полового развития девочек

I. Врожденные аномалии полового развития: агенезия, дисгенезия яичников, дефекты ферментов стероидогенеза.

II. Приобретенная недостаточность яичников: аутоиммунная деструкция, воспаление, инфекционные процессы, хирургическая или лучевая кастрация, перекрут яичников.

III. Недостаточность гонадотропинов:

1. Транзиторная:

- нарушение питания: недоедание, болезни нарушения пищеварения и всасывания пищи;
- стрессы и чрезмерные физические нагрузки;
- хронические соматические заболевания;
- эндокринные заболевания: хронически некомпенсированный сахарный диабет, болезнь Иценко – Кушинга;
- конституциональная задержка полового развития.

2. Постоянная недостаточность гонадолиберинов и гонадотропинов (болезни гипоталамуса и гипофиза).

Задержка менархе.

1. Синдром Рокитанского – Кюстнера – Майера.
2. Синдром тестикулярной феминизации.
3. Синдром склерокистозных яичников.

Клиника. Клиническими проявлениями задержки полового развития девочек является отсутствие вторичных половых признаков и менструаций. Поскольку половое развитие обеспечивается функционированием надпочечных желез, гипоталамуса, гипофиза, яичников, то клинические признаки будут соответствовать поражениям этих желез.

Диагностика. Расспрашивают пациентку и ее родителей. Уточняют характер зачатия (спонтанное или стимулированное), течение беременности, употребление медикаментов, влияние ионизирующего облучения. Выясняют, желанной была беременность или были попытки ее прерывания. Уточняют течение родов, родовые травмы, массу и рост девочки при рождении, темпы прироста роста и массы тела, перенесенные заболевания. Особое внимание обращают на инфекционные заболевания, состояние пищеварительной системы, эндокринные заболевания: сахарный и несахарный диабет, гипотироз. Выясняют влияние травматических факторов, ионизирующих излучений, применяемых медикаментов.

Жалобы ребенка и особенно родителей, следует оценивать достаточно критически и тщательно анализировать каждую.

Во время осмотра определяют рост ребенка, его вес, сопоставляют с должными величинами. Оценивают морфотип, определяют наличие евнухоидизма, симптомов синдрома Шерешевского – Тернера. Оценивают состояние гениталий, обращая осо-

большое внимание на большие и малые половые губы, наличие влагалища. Определяют, нет ли паховых грыж. Девочку консультируют у невропатолога, медицинского генетика, психолога, определяют состояние глазного дна, остроту зрения, поля зрения, исследуют обоняние.

Лабораторные исследования начинают с определения лютропина, фолитропина, эстрогенов плазмы крови. Их результаты определяют необходимость других гормональных исследований. Исследуют половой хроматин в буккальном мазке. Кариотипирование необходимо проводить при отрицательном результате полового хроматина, евнухоидных пропорциях тела, наличии признаков тернероидности.

Инструментальные исследования охватывают рентгенографию кисти, предплечий, голени, УЗИ органов малого таза для определения состояния матки, маточных труб, наличия яичников.

Лечение не составляет проблем, если известна причина первичного гипогонадизма: кастрация, влияние ионизирующей радиации, химических препаратов. Если причиной задержки полового развития являются хронические соматические заболевания, необходимы усилия для их лечения.

При значительных физических и психологических перегрузках необходимо регулировать меру нагрузок и отдыха ребенка.

Больным с синдромом тестикулярной феминизации, Рокитанского – Кюстнера – Майера, кроме пластических операций, необходима психологическая поддержка и длительная реабилитация. Больным с гипофизарным нанизмом, адреногенитальным синдромом назначают соответствующее лечение.

8.4.2. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕВОЧЕК

Половое развитие считается преждевременным, если у девочки появляются вторичные половые признаки и менархе в возрасте до 8 лет.

Истинное преждевременное половое развитие сопровождается увеличением молочных желез, оволосением лобка, под мышками и менархе. Ложным называют преждевременное половое развитие с наличием телархе, адренархе при отсутствии менархе.

Идиопатическое преждевременное половое развитие обуславливается ранним развитием импульсной активности гипоталамуса. Развитие правильное. Нет неврологической и психотической симптоматики. Диагноз этого вида преждевременного полового развития устанавливается после исключения всех возможных причин преждевременного полового развития.

Диагностика. Диагностический процесс начинается с размежевания истинного и ложного преждевременного полового развития. Диагностическим признаком истинного полового развития является промежуток между началом увеличения молочных желез, оволосением и появлением менструаций. В норме от первых проявлений полового развития до появления менструаций проходит 1,5–2 года. Если этот период уменьшается до 0,5–1 года, возможны патологические формы преждевременного полового развития.

Опрашивают родителей, определяют темпы и характер наступления вторичных половых признаков и менархе. Истинное преждевременное половое развитие обусловлено секрецией гонадолиберина и гонадотропинов. Определяют содержание лютропина и фолитропина в плазме крови, проводят компьютерную или МР-томографию черепа для поиска опухолей. К ложному преждевременному половому развитию приводят опухоли надпочечников, яичников, гипотироз, употребление эстрогенов, хориогониона.

Поэтому проводят сонографию органов малого таза, брюшной полости, а также КТ, МР-томографию для диагностики опухолей. В крови определяют лютропин, фолитропин, эстрогены, тиротропин.

При гетеросексуальном преждевременном половом развитии у девочки в пубертатный период появляются признаки андрогенизации (гирсутизм, большое количество акне, ускорение роста, мужские черты лица, огрубение голоса) и вирилизации (гипертрофия клитора и формирование его пенисообразным, неопределенность гениталий). Чаще всего причиной этого являются андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, яичников, вирильная форма аденогенитального синдрома. Проводят УЗИ, КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости, забрюшинного пространства.

В крови исследуют содержание лютропина, фолитропина, кортикотропина, кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата.

Если наблюдается только телархе или адренархе, выставляют диагноз телархе или адренархе.

Лечение. В случаях исключительно телархе или адренархе лечение не требуется, только ежегодное наблюдение. При идиопатическом преждевременном половом созревании назначают андрокур или агонисты гонадолиберина.

8.5. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (склерокистоз яичников) характеризуется ановуляцией, гирсутизмом, увеличением яичников с поликистозными изменениями в них, аменореей или маточными кровотечениями. Синдром по авторам называется синдромом Штейна – Левенталя.

Причиной возникновения ановуляции является нарушение импульсной секреции гонадолиберина гипоталамусом. В норме выделение гонадолиберина происходит каждые 90 мин. Эта способность обуславливается генетически. Вероятно, патологию следует рассматривать как генетическое повреждение. При этом увеличивается частота и амплитуда гипоталамической секреции, в гипофизе превалирует синтез лютропина над фолитропином.

Патологические изменения при поликистозе яичников обусловлены ановуляцией. Она одна является специфическим признаком поликистозных яичников. Множественные кисты в яичниках обусловлены потерей яичником способности к созреванию только одного фолликула. Утрачивается феномен доминанты. В яичнике созревает одновременно несколько фолликулов, но ни один из них не достигает овуляции. Формируется множество кист. И такой кистозно-измененный яичник

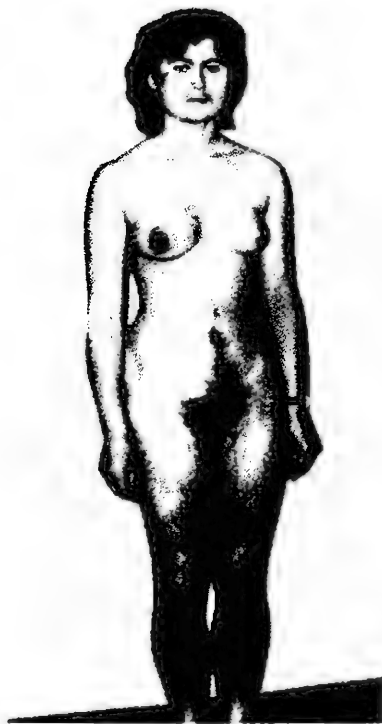


Рис. 8.6. Внешний вид больной с синдромом поликистозных яичников

становится источником андрогенов. У половины женщин с поликистозом яичников определяют инсулинорезистентность. В яичниках есть рецепторы к инсулину и инсулиноподобным факторам роста. Инсулин увеличивает чувствительность яичников к лютропину, стимулирует его секрецию, что усиливает продукцию тестостерона.

Вследствие инсулинорезистентности прогрессирует ожирение, которое выступает фактором риска поликистозных яичников в период адренархе. Жировая ткань является местом превращения тестостерона в эстрон, с которым связывают усиление выделения лютропина.

Кроме гипофизарных и яичниковых факторов, в усилении влияния тестостерона играет роль уменьшение выделения печенью тестостеронсвязывающего глобулина. Его синтез стимулируется эстрогенами и тормозится тестостероном. Синтез глобулина тормозится также инсулином. В крови увеличивается количество свободного тестостерона, что усиливает явления андрогенизации, дефеминизации, вирилизма, яичники увеличиваются в размерах.

Клиника. Наиболее частая жалоба – гирсутизм (рис. 8.6). Далее следует жалоба на расстройство менструального цикла, дисменорею, аменорею и бесплодие. Часть пациенток беспокоит ожирением.

Диагностика. При вагинальном бимануальном или ректальном исследовании можно определить увеличение яичников, уменьшенную матку. Характер циклических изменений в яичнике можно определить по изменению базальной температуры. Каждое утро, не вставая, измеряют температуру в заднем проходе не менее 2 мес.

Проводят УЗИ яичников. При необходимости – КТ, МР-томографию. Может проводиться лапароскопия с помощью волоконнооптических устройств.

Гормональные исследования включают определение в плазме свободного и связанного тестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандро-

стерона сульфата, лютропина, фолитропина, тиротропина, пролактина. Синдрому поликистозных яичников свойственно увеличение уровня тестостерона. При значительном увеличении дегидроэпиандростерона сульфата можно предположить надпочечниковый генез гиперандрогении.

Дифференциальная диагностика. Необходимо дифференцировать синдром поликистозных яичников с гиперандрогенией и с другими заболеваниями, сопровождающимися гиперандрогенией. К ним относятся: гипотироз, акромегалия, болезнь Иценко – Кушинга, синдром гиперпролактинемии, андрогенсекретирующие опухоли надпочечников, яичников, адреногенитальный синдром.

Опорными признаками являются клинические проявления, увеличение в плазме крови тестостерона, лютропина, фолитропина, увеличенные склерокистозные яичники.

Увеличение содержания тестостерона и уменьшение тироксина и трийодтиронина в плазме крови свидетельствует о гипотирозе. Увеличение содержания в крови кортикотропина и кортизола свидетельствует о болезни Иценко – Кушинга. При высоких показателях кортикотропина и низких кортизола есть основания для диагноза вирилизирующей формы врожденной дисфункции надпочечных желез. Увеличение содержания пролактина, соматотропина, наличие опухоли или аденомы гипофиза, гипоталамуса подтверждает диагноз акромегалии или пролактиномы. Одностороннее увеличение яичников или надпочечных желез свойственно опухолям этих органов.

Идиопатический, или конституциональный гирсутизм диагностируется в том случае, когда все другие возможные причины гирсутизма исключены.

Лечение. Андрогенсекретирующие опухоли яичников и надпочечных желез лечат хирургически. Вирильную форму врожденной дисфункции надпочечных желез лечат глюкокортикоидами. Если гирсутизм является проявлением гипотироза, гиперпролактинемического синдрома, акромегалии, то лечат соответствующее заболевание.

При синдроме поликистозных яичников лечение сводится к восстановлению менструального цикла, плодовитости. Для девочек и молодых женщин обязательно восстановление менструального цикла. Для восстановления менструального цикла лечение начинают с “чистых” гестагенов, например, дуфастона 20 мг в сутки с 16 по 25 дни цикла, 3 цикла. Затем назначают эстроген-гестагенный препарат, который содержит эстрадиол (не более 0,05 мг) и препарат антиандрогенного действия (ципротерона ацетат) 6 месяцев. С 3 месяца лечения для усиления антиандрогенной активности дополнительно назначают ципротерона ацетат по 100 мг с 5 по 14 день цикла.

В случае непереносимости эстроген-гестагенных препаратов или противопоказаниях к их применению в качестве антиандрогенов используют спиронолактон по 200 мг с 16 по 25 день цикла. Препарат применяют с осторожностью, поскольку имеется опасность маточного кровотечения. Стимулирование овуляции с целью беременности проводят кломифеном в дозе 50–10 мг с 5 по 9 день цикла 1–3 месяца.

Если в течение 6 месяцев лечение неэффективно, проводят хирургическое лечение: традиционную клиновидную резекцию яичника, лапароскопические резекции, лапароскопическую термо- или лазерную коагуляцию фолликулов.

Вместе с гормональным и хирургическим лечением проводят мероприятия по снижению веса больной. При нарушении толерантности к глюкозе назначают метформин, тиазолидиндионы.

Если четко установлена идиопатическая или сомато-конституциональная форма гирсутизма, используют эпиляцию волос, косметические подходы.

8.6. КЛИМАКС

Климактерический период – возрастная инволюция репродуктивной способности человека.

8.6.1. КЛИМАКС У ЖЕНЩИН

Климакс у женщин наступает в возрасте 45–55 лет. Климакс, возникший до 40 лет, называют преждевременным, после 55 лет – запоздалым. Более позднее сохранение менструаций может быть обусловлено фибриомой матки или ее злокачественными опухолями. Начало климакса проявляется ановуляторными циклами. Условно выделяют следующие периоды: *менопауза* (первая фаза) – период начала изменений в менструальном цикле. Двухфазные циклы становятся однофазными, ановуляторными. Длится 1–6 лет. Заканчивается менопаузой.

Менопауза (вторая фаза) – начинается от момента последней менструации. Длится 1–5 лет. В это время способность яичников к синтезу эстрогенов еще сохранена.

Постменопауза (третья фаза) – характеризуется отсутствием секреции эстрогенов, атрофическими изменениями в половых органах.

У большинства женщин этот процесс протекает как естественное возрастное изменение и не доставляет беспокойства. У 40 % женщин климакс обретает патологические черты. Патологические изменения наступают вследствие прогрессирующего уменьшения половых гормонов в организме женщины. У женщин возникает состояние гипергонадотропного гипогонадизма. Уменьшается дофаминоэргическая и возрастает норадренэргическая стимуляция гипоталамуса, следствием чего является возникновение психоэмоциональных и вазомоторных расстройств, возникновение вегетативных кризов.

Уменьшение эстрогеной насыщенности организма женщины ведет к дистрофии мышц тазового дна, мочевого пузыря, связок, атрофии эпителия уретры. Возникает недержание мочи, нарушение мочеотделения, уретриты. Опускаются стенки влагалища. Вследствие уменьшения эстрогенов уменьшается синтез стероидсвязывающего глобулина печенью. Возникает относительное преобладание андрогенов. Женщина приобретает мужеподобные черты внешности, ожирение с преимущественным отложением жира на животе.

Усиливается выпадение волос. Часто развивается сахарный диабет типа 2.

Клиника. Возникающие во время патологического климакса симптомы разделяют на три группы:

- *первая группа* – ранние; это нейروпсихические расстройства (раздражительность, слабость, сонливость, снижение памяти, сосредоточенности, половой активности), вазомоторные симптомы (головная боль, сердцебиения, потливость, приливы жара);

- *вторая группа* – средневременные; урогенитальные расстройства: сухость и зуд влагалища, боли при половых сношениях, уретриты, недержание мочи, цисталгии;
- *третья группа* – поздние; остеопороз и сердечно-сосудистые расстройства.

Наиболее частыми симптомами климактерического синдрома являются *приливы*. Они могут наблюдаться от нескольких до 60-ти в сутки. Внезапно начинается ощущение жара во всем теле, преимущественно лица и верхней половины туловища, покраснение кожи, потливость, сердцебиение, головокружение, иногда тремор рук. Приливы возникают внезапно, иногда им предшествует физическое, чаще эмоциональное напряжение. Потливость усиливается по ночам. Встречаются неврологические расстройства: парестезии, онемения рук, неопределенные боли по всему телу, чаще ночью. Возникают вестибулярные расстройства с нарушением равновесия, с шумом в ушах, головокружениями. Проявлением климактерического синдрома могут быть дисцифальные кризы с сердцебиением, онемениями рук, ног, аритмиями сердца, повышением артериального давления, адинамией, частыми мочеиспусканиями с большим количеством светлой мочи. Нейропсихические расстройства проявляются значительной раздражительностью, психотизированным плачем, ухудшением памяти, депрессиями.

Весьма неприятны для женщины *урогенитальные расстройства*. Возникает ночная поллакиурия с частыми позывами к мочеиспусканию и малым количеством мочи. Часто женщину беспокоит ощущение постоянно переполненного мочевого пузыря. Особенно неприятно стрессовое недержание мочи; возникают непроизвольные мочеиспускания при кашле, смехе, резких движениях, поднятиях тяжести.

Климактерическая кардиопатия, дисгормональная миокардиопатия климактерического периода проявляется болями в сердце, аритмиями с неврологической симптоматикой при этом. Чаше боль в области сердца тупая, ноющая, не зависящая от физических нагрузок, даже ослабевающая при них. Болевые атаки совпадают с приливами.

Непременным спутником климактерического периода является *остеопороз*. Вследствие остеопороза позвонков возникают боли по типу радикулоневритов, частые переломы костей, особенно шейки бедра. Развивается остеоартропатия с болями в суставах и затруднениями при ходьбе.

Диагностика. Диагноз климактерического синдрома с учетом возраста пациентки, характера клинических проявлений не составляет особых затруднений. Следует тщательно анализировать анамнез и предыдущие болезни пациентки. Часто болезненные проявления являются не следствием климакса, а обострением предыдущих страданий во время его. Для диагностики недержания мочи используют тест с прокладками. Их взвешивают накануне пробы и через час после ходьбы пациентки. Увеличение массы прокладки на 1 г свидетельствует о недержании мочи.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями щитовидной железы. Сухость кожи, сонливость, огрубение голоса, снижение трудоспособности, снижение интеллекта, анемия, увеличение холестерина в плазме крови дают основание

для установления гипотироза по клиническим признакам. Но этот диагноз правомочен только при увеличении тиротропина с уменьшением содержания тироксина в плазме крови пациентки.

Суетливость, потливость, тремор рук, нарушения ритма сердечной деятельности напоминают тиротоксикоз. Он может быть в действительности у пациенток климактерического периода, особенно когда для профилактики атеросклеротических изменений употребляют препараты йода. Необходимо тщательное инструментальное исследование щитовидной железы для определения в ней узлов, кист, аденом. Свидетельством тиротоксикоза выступает снижение содержания в плазме крови тиротропина и увеличение – тироксина и трийодтироина, особенно свободных форм этих гормонов.

Диагноз климактерической кардиопатии устанавливают путем исключения. Проводят велоэргометрическую пробу. У больных с ИБС ишемические изменения усиливаются, при климактерическом синдроме результаты велоэргометрической пробы отрицательны. Отсутствие эффекта от нитратов, блокаторов кальциевых каналов, пышная неврологическая симптоматика свидетельствуют о климактерической кардиопатии.

Лечение. Организация правильного питания и режима физической активности для предупреждения ожирения. Пища должна быть богата кальцием. Следует предупреждать пациенток от злоупотребления кофе, алкоголем, курением, которые значительно ухудшают минеральный обмен.

Необходима умеренная физическая активность. Это способствует укреплению костей и предупреждению переломов. Синдромы невротизации и драматизации собственного состояния удастся уменьшить проведением рациональной психотерапии, применением седативных препаратов на растительной основе (валериана, пустырник, хмель, боярышник). Используют также антидепрессанты, транквилизаторы, гомотоксикологические препараты (климадинон, климактоплан). Приливы, симптомы вегетативной нестабильности уменьшаются от применения препаратов, содержащих β-аланин, глицин.

Поскольку основной причиной климактерических расстройств является нарастающий дефицит эстрогенов и прогестинов, в лечении используют гормональную заместительную терапию. Ее целесообразно назначать во второй фазе климакса, в течение 5–7 лет.

Используют естественные эстрогены в комбинации с синтетическими прогестинами. Терапию только эстрогенами можно проводить женщинам с удаленной маткой. Прямыми показаниями к заместительной гормональной терапии являются значительные вегетативные нарушения, урогенитальные расстройства (атрофические вульвиты, кольпиты, недержание мочи, мено-, метроррагии, депрессии, миалгии, полиартралгии, атрофия эпителия ротовой полости, конъюнктивы, кожи). Перед назначением гормональной заместительной терапии проводят гинекологическое исследование, УЗИ матки с определением толщины эндометрия. При толщине эндометрия до 5 мм противопоказаний к проведению нет; если толщина эндометрия 5–8 мм, проводят пробное лечение прогестинами 10 дней. При толщине эндометрия более 8 мм про-

водят диагностическое выскабливание и маммографию. Всем пациенткам измеряют АД, исследуют ЭКГ, определяют уровень глюкозы крови.

После назначения гормональной заместительной терапии первое исследование проводят через 3 мес, затем каждые полгода. Раз в год проводят УЗИ гешиталий и маммографию.

Сейчас предложен препарат 19-норгестрена (тиболон), обладающий эстрогенной, андрогенной и прогестиновой активностью. Он не стимулирует эпителий матки и молочных желез.

8.6.2. КЛИМАКС У МУЖЧИН

По отношению к мужчинам часть исследователей считает термин “климакс” некорректным. Рекомендовано использовать иную терминологию: андропсия, андропенический синдром, андропауза, синдром прогрессирующего дефицита андрогенов, кризис среднего возраста. Каждое из этих определений охватывает только часть проблемы: угасание половой функции, лабораторные данные, психосоциальные проблемы мужчин – и не охватывает патологию в целом. Поэтому целесообразно использовать все же термин климакс. Это закономерное угасание половой функции мужчин начинается в возрасте 45–60 лет. У 10–20 % мужчин наблюдаются разнообразные неврологические проявления.

Изменения в организме мужчины обуславливаются снижением функциональной способности яичек. С возраста 25 лет содержание тестостерона в плазме крови уменьшается ежегодно на 1–2 %. Уменьшается также уровень дегидроэпиандростерона сульфата. У 60-летних мужчин содержание этих гормонов составляет 1/3 от содержания у 20–25-летних мужчин. Уменьшается синтез тестостерона, увеличивается содержание гонадотропинов в плазме крови, нарушается ритм выделения тестостерона. Уменьшается также продукция соматотропина и инсулиноподобного фактора роста, и как следствие этого – уменьшение силы мышц, плотности костей.

Клиника. Пациентов часто беспокоит уменьшение физической и умственной трудоспособности, им трудно сосредоточиться, ослабеваеа память. Мужчины становятся раздражительными. Изменяется внешность, появляются черты демаскулинизации, что вместе со снижением либидо и потенции становится источником тяжелых депрессивных состояний. Гипогонадизм приводит к уменьшению плотности костей, переломам. Беспокоят приливы, кардиалгии, сердцебиения, перебои в работе сердца.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз климактерического синдрома устанавливают исходя из жалоб пациента, его возраста, предшествующих заболеваний. При осмотре выявляют признаки гипогонадизма: уменьшение оволосения туловища, депигментация гешиталий, иногда гинекомастия. Обязательно измеряют АД, снимают ЭКГ.

Для определения андрогенной насыщенности организма определяют тестостерон, дегидроэпиандростерон, лютропин в плазме крови. Определяют гликемию. Результаты этих исследований имеют относительное значение, поскольку состояние пациента определяется психологическими мотивами.

Лечение. В первую очередь необходимы доверительные отношения между пациентом и врачом. Рекомендуется умеренность в питании, чтобы не увеличивать вес. Умеренные физические упражнения способствуют релаксации пациента. Полезны умеренные водные процедуры: душ-дождик, ванны.

Медикаментозное лечение включает седативные препараты растительного происхождения (экстракты валерианы, пустырника, зверобоя, боярышника). Они снимают раздражительность, усталость, не вызывают сонливости. При дисметаболической кардиопатии используют препарат "Кратал" (таурина 867 мг, экстракта плодов боярышника 43 мг, экстракта пустырника 87 мг).

Неспецифическую резистентность увеличивают нестероидные анаболические препараты: аспаркам, калия оротат; адаптогены: экстракт элеутерококка, родиолы; иммуномодуляторы: препараты эхинацеи.

При выраженных признаках гипогонадизма назначают препараты, которые не метаболизируются в эстрогены, к примеру, производные местеролона.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Назовите врожденные нарушения полового развития.
2. Причины развития и клиническое течение синдрома Шерешевского – Тернера.
3. Диагностика и лечение синдрома Шерешевского – Тернера.
4. Синдром гермафродитизма: определение, клинические проявления.
5. Диагностика синдрома гермафродитизма, лечение.
6. Крипторхизм: определение, диагностика, лечение.
7. Синдром Клайнфельтера, этиология, клинические проявления.
8. Диагностика синдрома Клайнфельтера, лечение.
9. Показатели полового развития мальчиков, диагностика задержки полового созревания.
10. Показатели полового созревания девочек, причины нарушений полового созревания.
11. Укажите заболевания с синдромом гирсутизма.
12. Клинические проявления патологического течения климакса у женщин, лечение.
13. Клинические проявления и лечение климакса у мужчин.

Проф. Боднар П. Н., доц. Комиссаренко Ю. И.

Полиэндокринные синдромы, или полиэндокринопатии, характеризуются поражением двух или более эндокринных органов. Чаще встречаются два варианта полиэндокринного синдрома: аутоиммунный полигландулярный синдром и синдром множественных эндокринных неоплазий (синдром МЭН).

9.1. АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

Аутоиммунный полигландулярный синдром развивается в результате первичного иммунного поражения эндокринных органов. Впервые подобную сочетанную эндокринную патологию описал *I. Ogle* (1886) у больного с сахарным диабетом и гипокортицизмом. Термин “полигландулярной недостаточности” предложили *H. Claude* и *H. Gourgero* (1908). Современное представление об аутоиммунном полигландулярном синдроме во многом совпадает с описанным *II. Schmidt* (1928). Он обследовал трех больных с аутоиммунным тиреоидитом и гипокортицизмом. В дальнейшем его данные о наличии лимфоидной инфильтрации в органах были подтверждены аутопсией.

В клинике выделяют I, II и III типы аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС-I, АПС-II, АПС-III).

Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа – это аутосомно-рецессивная патология с частотой наследования 25 % среди сиблингов заболевших лиц. Кроме того, эта патология известна как аутоиммунная полиэндокринопатия – кандидоз-эктодермальная дистрофия (APECED), или синдром Блипарда. АПС-I характеризуется наличием кандидоза кожи и слизистых, аутоиммунным гипопаратирозом и надпочечниковой недостаточностью. Диагноз может быть установлен при наличии хотя бы двух основных компонентов и одного у сиблингов.

Первым чаще возникает хронический кандидоз, включающий слизистую рта, ногти и реже пищевод, в возрасте до 10 лет. Хотя первые симптомы могут появляться и позже, вплоть до 30-летнего возраста, а остальные компоненты присоединяются в течение следующих 5–10 лет. Чаще следующим после кандидоза появляется гипопаратироз, а со временем к ним добавляется третий из основных компонентов – надпочечниковая недостаточность. Другие эндокринные компоненты синдрома наблюдаются

реже, хотя количество больных с инсулинозависимым диабетом, а также овариальной и тестикулярной недостаточностью, возрастает.

Аллопеция, витилиго, пернициозная анемия и активный хронический гепатит также могут сопровождать аутоиммунный полигландулярный синдром I типа, имея аутоиммунное происхождение. АПС-I может возникать спорадически или носить семейный характер. Иммуногенетика этого заболевания до сих пор не ясна, однако известно, что синдром не имеет HLA-ассоциаций, (хотя умеренное влияние HLA-A аллелей присутствует) и наследование не сцеплено с полом. При изучении Т-клеточного иммунитета выявлена депрессия Т-клеточного ответа и усиление аутоиммунных реакций. Высокочувствительными и специфическими маркерами этих реакций является повышение уровня антител к ферментам стероидогенеза: 17 α -гидроксилазе – у 2/3 пациентов, 21-гидроксилазе – у 1/3, антител к паратироидной ткани, а также к антигенам панкреатических β -клеток: к глютаматдекарбоксилазе и декарбоксилазе ароматических α -аминокислот. Антитела к глютаматдекарбоксилазе (GAD 65-A6) часто встречаются у пациентов без сахарного диабета, что сопровождается снижением секреторной способности β -клеток, но не приводит к обязательному развитию сахарного диабета. Декарбоксилаза ароматических α -аминокислот находится не только в β -клетках островков поджелудочной железы, а и в моноадренергических нейронах периферической и центральной нервной системы, печени, почках и энтерохромаффинных клетках кишечника, что, возможно, объясняет развитие хронически активного гепатита, синдрома мальабсорбции и витилиго у больных АПС-I.

В последнее время охарактеризован и паратироидный аутоантиген у этих больных. При иммунологическом исследовании крови этих больных обнаруживаются также антитела к белкам *Candida albicans*, которые могут быть использованы как специфические маркеры кандидоза. Поскольку пациент АПС-I редко страдает от распространенного кандидоза, эти антитела могут играть значительную роль. Специфическими печеночными аутоантигенами при АПС-I могут быть цитохромы P4501A2 и P4502A6.

Главной причиной тяжелого состояния или смерти могут быть недиагностированные или неадекватно леченные гипокальциемии или надпочечниковая недостаточность у этих больных. Инфекционные заболевания или внезапная печеночная недостаточность также могут привести к смерти. Ксеропатии и бесплодие, возникающие в результате кандидоза, приводят к тяжелым последствиям, однако применение коназола может быть достаточно эффективным. Лечение проводят на протяжении года и более. Необходимо учитывать, что эта терапия может быть и ошибочной, поскольку будет способствовать снижению функции надпочечников. Состояние здоровья пациентов может осложниться также в связи с наличием синдрома мальабсорбции, что не дает возможности назначить адекватную дозу лекарственных средств.

Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (АПС-II) – это наиболее распространенный вариант аутоиммунной полиэндокринопатии. Эта патология включает в себя хроническую надпочечниковую недостаточность (аутоиммунного происхождения) и аутоиммунные заболевания щитовидной железы, часто в сочетании с сахарным диабетом типа 1. Коэффициент встречаемости у женщин/мужчин составляет 3:1. Синдром

диагностируется в возрасте от 20 до 50 лет. Заболевание щитовидной железы аутоиммунного происхождения или сахарный диабет типа 1 выявляется у больных болезнью Аддисона в 50–75 % случаев (патология щитовидной железы сочетается чаще). Однако это очень узкое определение той цепочки патологических состояний или заболеваний, которые составляют синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, тип II. Интервал между клиническим дебютом отдельных компонентов синдрома может превышать 20 лет. Клинические признаки отдельных заболеваний компонентов синдрома не отличаются от спорадически возникающих форм. Однако, анализируя клиническую картину сахарного диабета или присоединение к нему гипертириоза, отмечаем, что течение его становится более тяжелым, возможна инсулинорезистентность и склонность к кетоацидозу. Присоединившийся гипотироз также негативно влияет на течение сахарного диабета: может появиться избыточная масса тела, склонность к гипогликемиям. Представляет интерес сочетание хронической надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета. Чаще сахарный диабет тип 1 развивается раньше болезни Аддисона, тогда развитие гипокортицизма приводит к видимому улучшению течения сахарного диабета. Однако, если гипокортицизм возникает первым, то даже при наличии антител к островкам поджелудочной железы риск появления сахарного диабета резко уменьшается или диабет при этом остается долго не распознанным. В рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II встречаются и другие заболевания, например, гипопаратиреоз, которые наблюдаются редко, но наталкивают на мысль о наличии других ассоциированных эндокринопатий. Гипопаратиреоз выявляют у 17 % больных со впервые выявленным сахарным диабетом тип 1 и у 2/3 пациентов с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). Среди других эндокринопатий обнаруживается изолированный дефицит кортикотропина или лютропина/фолитропина, лимфоцитарный инфундибулонеирогипопаратиреоз, обуславливающий несахарный диабет, а также цепочка неэндокринных состояний и заболеваний: витилиго, алопеция, пернициозная анемия, целиакия, миастения.

В отличие от АПС I типа синдром аутоиммунной полигландулярной недостаточности тип II является аутосомно-доминантной патологией с неполной пенетрантностью. У разных членов семьи наблюдаются разные компоненты синдрома. Они могут наследовать один или оба HLA-гаплотипа, и только 5 % из них не наследуют их совсем. У больных с АПС II типа часто определяется гаплотип HLA-A₁, -B₈, -DR₃, которые варьируют в зависимости от компонентов, однако выявляют их чаще, чем при спорадически возникших заболеваниях. Уровень HLA-DR₃ ассоциирован в связи с сахарным диабетом типа 1. HLA-DR₃ ассоциировался с необычным вариантом течения АПС II типа, когда первичный гипотироз был ведущим из проявлений. Возможно вовлечение и других генов. В сыворотке крови больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом II типа выявляют органоспецифические антитела: к тиреоглобулину (23 %), к пероксидазе тироцитов (50–58 %), к париетальным клеткам желудка (20–70 %), клеткам островков поджелудочной железы (6–8 %), ткани яичников (4–29 %), ферментам стероидогенеза: 21-гидроксилазе (96 %), 17 α -гидроксилазе (33 %), 20, 22-десмолазе (42 %). Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни больного П. 27 лет.

Большой П. 27 лет (2003 г.) сахарным диабетом болеет с 15 лет. Заболевание протекало лабильно со склонностью к гипогликемиям и кетоацидозу. За период болезни перепёс 30 гипогликемических ком. Диабет практически всегда был в состоянии декомпенсации. Он принимал различные препараты инсулина.

В 2001 году у него впервые появилась значительная слабость, снижение массы тела, лёгкая гиперпигментация кожи, снижение памяти, увеличение размеров щитовидной железы. В начале 2003 года у больного появились судороги, боли в мышцах, с чем его и госпитализировали.

При обследовании выявлено снижение уровня кортизола до 19,7 ммоль/л (норма 260–720), значительное повышение содержания кортикотропина до 1291,9 пкг/мл (норма 10–50) и тиротропина до 19,8 мЕД/л (норма 0,4–5,2), снижение уровня паратгормона до 16,01 (норма 16–64) пкг/мл, общего кальция до 2,1 ммоль/л и повышение титра антител к тиропероксидазе.

Все вышеизложенное дало основание констатировать, что на фоне сахарного диабета типа 1 у больного развился гипокортицизм, гипотироз как следствие аутоиммунного тиреоидита и гипопаратироз. Это даёт основание считать, что у больного П. 27 лет имеется аутоиммунная полигландулярная недостаточность, другими словами – синдром аутоиммунной полиэндокринопатии.

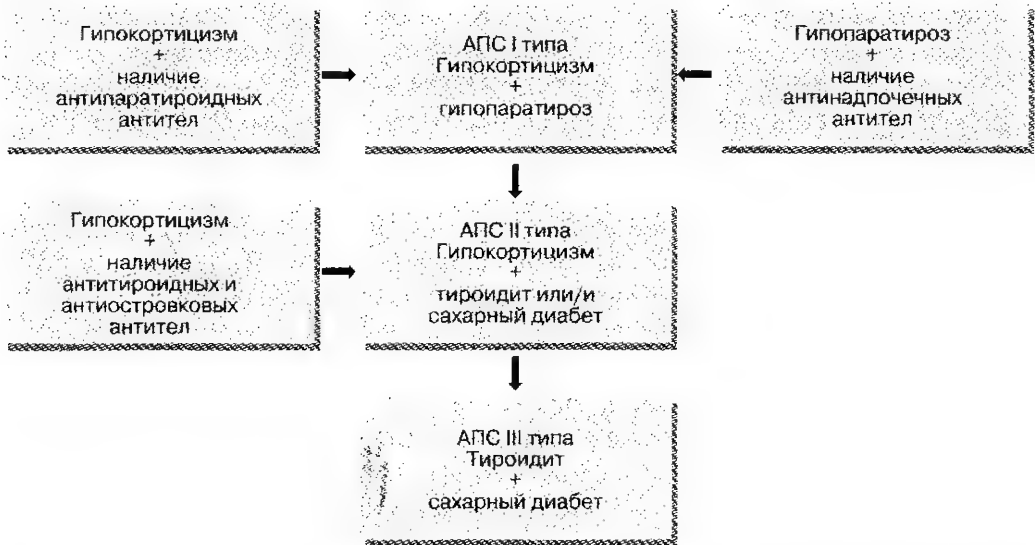
Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (АПС III типа). Эта патология характеризуется наличием аутоиммунного тиреоидного заболевания в комбинации с другими аутоиммунными нарушениями, в том числе эндокринопатиями. Некоторыми авторами она рассматривается как разновидность АПС II типа, с той лишь разницей, что больные не имеют хронической надпочечниковой недостаточности. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа может состоять по меньшей мере из 3-х клинических комбинаций: I – сочетание аутоиммунной тиреоидной патологии с сахарным диабетом тип 1; II – наличие аутоиммунной тиреоидной патологии в сочетании с аутоиммунными желудочно-кишечными нарушениями (появление антител к париетальным клеткам); III вариант представляет собой сочетание какого-либо органоспецифического аутоиммунного заболевания, например, миастении, с аутоиммунной тиреоидной патологией.

При диагностике синдромов всех типов, особенно у пациентов с нарушением только одной эндокринной железы, например, надпочечниковой, необходимо проводить целенаправленный скрининг для своевременного выявления всех компонентов полиэндокринопатии (схема 9.1). Для этого необходимо определять уровень тироксина, ТТГ, АТТРО, гликемию натощак и гликированный гемоглобин, уровень ионизированного кальция, кортизола крови; целесообразно обращать внимание на наличие пернициозной анемии, гонадной недостаточности, аллопеции, витилиго и других симптомов. В случае обнаружения у детей изолированного идиопатического гипопаратироза, особенно на фоне кандидоза, обязательным является регулярное обследование с целью своевременного выявления гипокортицизма. Скрининг членов семьи больных аутоиммунным полигландулярным синдромом целесообразно проводить каждые 3–5 лет.

Лечение включает в себя заместительную терапию сниженной функции пораженных эндокринных желез. Однако необходимо помнить, что передозировка тироксина при гипотирозе на фоне гипокортицизма может привести к декомпенсации последнего.

Схема 9.1

Полигландулярная эндокринная недостаточность (L. Defetos, 1995)



С другой стороны, большие дозы глюкокортикостероидов могут привести к декомпенсации сахарного диабета и спровоцировать выраженную гипокальциемию. При дефиците кортизола возрастает риск передозировки витамина D, и это необходимо учитывать при лечении сочетанной патологии гипокортицизма и гипопаратироза. Снижение необходимой суточной дозы инсулина у больных инсулинзависимым диабетом может быть первым ранним признаком присоединения недостаточности надпочечников. Сахарный диабет в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома, как и его другие компоненты, нуждается в иммунотерапии с учетом ее возможных побочных эффектов.

Другие синдромы полигландулярной недостаточности могут иметь и неаутоиммунное происхождение и быть составными компонентами других известных синдромов.

POEMS-синдром (полинейропатия, гепатоспленомегалия, эндокринопатия: первичный гипогонадизм, сахарный диабет, М-протеин в плазме, изменения кожи: гиперпигментация, гирсутизм);

DIDMOAD-синдром (сахарный и несахарный диабет в комбинации с нейросенсорной глухостью и атрофией зрительного нерва). Сочетание ожирения с гипогонадизмом представлено синдромами Прадере – Вияли, Лоренас – Муна – Бидля и близкого к нему синдрома Олстрома. Среди синдромов с хромосомными аномалиями необходимо

выделить синдром Шерешевского – Тернера (гипогонадизм в комбинации с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом), Клайнфельтера (гипогонадизм, часто встречающийся сахарный диабет), Дауна (гипогонадизм в сочетании с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом).

9.2. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – группа аутосомно-доминантных наследуемых заболеваний, характеризующихся сочетанием опухолей желез внутренней секреции. В основе МЭН-синдрома лежит мутация в зародышевой полипотентной клетке, из которой формируется нервный гребешок, являющийся источником клеток АПУД-системы (APUD – *amine precursor uptake and decarboxilation*). К этой системе принадлежат клетки аденогипофиза, паратироциты, С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы, клетки мозгового вещества надпочечников и экстраадреналовой хромаффинной ткани, клетки островков Лангерганса, а также клетки диффузной эндокринной системы ЖКТ и дыхательного тракта.

В 1903 г. австрийский патолог Н. Erdkino описал первый случай сосуществования аденомы гипофиза с клиникой акромегалии и гиперплазии паращитовидных желез. Далее были описаны разные варианты сочетания опухолей эндокринных желез. Сегодня существуют 2 основных типа синдрома МЭН: МЭН-1 и МЭН-2 (табл. 9.1).

Синдром МЭН - 1 – редкое заболевание, которое встречается у 2–3 лиц на 100 тыс. населения. Наследуется аутосомно-доминантным путем. Его отдельные компоненты варьируют в пределах даже одной семьи.

В 1997 г. был идентифицирован ген, обуславливающий синдром МЭН-1. Он локализуется на хромосоме 11 (локус 11 q 13). Патогенез синдрома связан с инактивацией обоих аллелей гена, угнетающих рост опухолей. Потеря гетерозиготности этим локусом выявлялась в большинстве семейных случаев и в некоторых спорадических. Клинический диагноз синдрома МЭН-1 можно установить при наличии хотя бы 3 из 5 наиболее распространенных компонентов. Чаще встречаются комбинации гиперпаратироза ($\approx 95\%$), опухоли островков поджелудочной железы (40–60 %) и аденогипофиза (10–60 %).

Опухоли паращитовидных желез проявляются гиперпаратирозом, гиперкальциемией. Они имеют выраженную склонность к рецидивам после паратиреоидэктомии. В области шеи или средостения могут выявляться эктопированные паращитовидные железы.

Опухоли островкового аппарата поджелудочной железы чаще представлены гастриномами, инсулиномами. Иногда обнаруживаются глюкагономы, виомы (секретируют вазоактивный интестинальный пептид), карциноиды (нейроэндокринные опухоли). Эти опухоли нередко сопровождаются пептическими язвами, гипогликемиями, водной диареей или сахарным диабетом.

Поражение аденогипофиза наблюдается более чем у половины больных с МЭН-1. Чаще это пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, имеющие соответствующую клиническую картину.

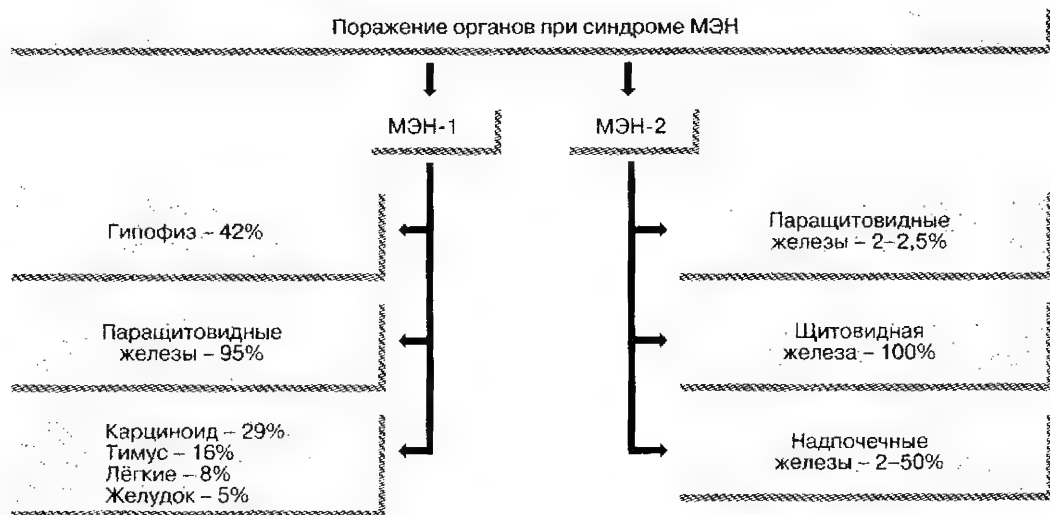
Таблица 9.1

Клинические варианты синдрома множественных эндокринных неоплазий

Клинический вариант (синдром)	МЭН-2	
	МЭН-2А (Гиперпаратиреоидизм)	МЭН-2В (Гиперпаратиреоидизм)
Опухоли паращитовидных желез (солитарные, множественные) или гиперплазия всех желез	Медулярный рак щитовидной железы	Медулярный рак щитовидной железы
Опухоли эндокринной части (островковой) поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки (инсулинома, глюкагонома, гастринома)	Феохромоцитома	Феохромоцитома
Опухоли аденогипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома)	Гиперпаратироз	Гиперпаратироз Невринома слизистых оболочек
Другие опухоли: коры надпочечных желез; нейроэндокринные карциноиды с локализацией в желудке, легких или/и тимусе; неэндокринные: ангиофиброма, липома, коллагенома кожи		Нейропатии Патология мышц и скелета (марфаноподобная внешность)

Кроме того, могут встречаться опухоли коры надпочечников, карциноиды желудка, легких или загрудинной железы, которые часто сопровождаются лимфомами (схема 9.2.). Диагноз синдрома МЭН-1 устанавливается по принципу выявления отдельных спорадических опухолей эндокринных желез. Обнаружение четырех гиперплазированных желез является поводом для целенаправленного поиска компонентов синдрома МЭН-1 или МЭН-2. Первичный гиперпаратироз имеет место в 10–15 % всех случаев синдрома МЭН (больше чем 90 % в составе МЭН-1 и 20–40 % в составе МЭН-2). При синдроме МЭН-1 необходимо проводить семейный скрининг всем родным больных I и II степени родства от 15 до 65 лет – 1 раз в 2 года. Диагноз подтверждается лабораторными исследованиями. Гиперпаратироз диагностируют при уровне кальция более чем 2,6 ммоль/л и определении уровня паратгормона. Опухоли островков поджелудочной железы – при выявлении уровня гастрина более 100 нг/мл, глюкозы крови до 2,2 ммоль/л, пробой с голоданием и тестом с секретинном. Аденомы гипофиза подтверждаются уровнем пролактина более 20 нг/мл, соматотропина более 5 нг/мл и повышенным уровнем других гормонов, а также топической диагностикой – МРТ гипофиза. Проведение генетических тестов значительно улучшает прогноз эффективности лечения.

Поражение органов при синдроме МЭН



Синдром МЭН-2А (синдром Сиппла) – самый распространенный вариант синдрома МЭН-2. Генетической основой синдрома МЭН-2 и его генетическим маркером есть точечная мутация RET-протоонкогена, локализирующегося в парацентромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы, который кодирует структуру рецепторной тирозинкиназы. Эта мутация обнаруживается более чем в 95 % случаев синдрома МЭН-2А и МЭН-2Б, а также у 90 % случаев семейной формы медуллярной карциномы. Прогноз при синдромах МЭН-2 значительно хуже, чем при других вариантах синдрома МЭН, поскольку он определяется такими тяжелейшими заболеваниями, как медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома. Безусловно, наихудший прогноз имеет медуллярный рак щитовидной железы при синдроме МЭН-2Б.

Медуллярная карцинома щитовидной железы, или С-клеточная карцинома, это опухоль парафолликулярных клеток щитовидной железы, в основном секретирующих кальцитонин. Выявляется в 5–18 % случаев всех злокачественных новообразований щитовидной железы и является наиболее распространенной опухолью при МЭН-2.

Выделяют спорадические и семейные формы медуллярной карциномы щитовидной железы, а кроме того, медуллярную карциному щитовидной железы в рамках синдрома МЭН (табл. 9.2).

Иногда встречаются смешанные формы синдрома МЭН.

При всех формах опухоли выявляются в возрасте до 40 лет. Медуллярная карцинома щитовидной железы характеризуется постепенным ростом; несмотря на это, определяется высокий уровень смертности при МЭН-2, при котором даже микрокарциномы могут метастазировать в лимфатические узлы и отдаленные органы. Пятилетнее выживание колеблется от 48 до 78 % случаев, наиболее благоприятной в данном случае считается семейная форма медуллярной карциномы щитовидной железы. Гормон-ассоциированная симптоматика отсутствует или у третьей

Таблица 9.2

Клиническая характеристика МЭН-2 и семейной формы медуллярной карциномы щитовидной железы (A. Weinhausel, 2001)

Симптом	Семейная форма медуллярной карциномы щитовидной железы (%)	Семейная форма медуллярной карциномы щитовидной железы (%)	МЭН-2Б (%)
Медуллярная карцинома щитовидной железы	Больше чем 95 %	100 %	Больше чем 95 %
Феохромоцитома	40–60 %	Отсутствует	Характерна
Гиперплазия или опухоль паращитовидных желез	20–40 %	Отсутствует	Редко
(Ганглио)неврома	Отсутствует	Отсутствует	Характерна
Костно-мышечные нарушения	Отсутствуют	Отсутствуют	Характерны
Аномалии глаза	Отсутствуют	Отсутствуют	Характерны

части случаев перед смертью возникают поносы и карциноидоподобный синдром. Апудомы способны за счет паранеопластической продукции секретировать вазоактивные пептиды (простагландины, гистамин, серотонин). Редко можно встретить эктопическую секрецию кортикотропина с развитием гиперкортицизма. Чаще диагноз медуллярной карциномы щитовидной железы устанавливается в момент обследования по поводу узлового зоба, когда при УЗИ щитовидной железы обнаруживается гипоехогенный узел. В период постановки диагноза в 40 % случаев уже имеются метастазы в регионарные шейные лимфоузлы. Метастазирование в верхнее средостение осуществляется лимфогенным путем, а в легкие, печень, кости – гематогенным.

Специфическими иммуногистохимическими маркерами медуллярной карциномы является определение кальцитонина и карциноэмбрионального антигена. Реакция антител на тироглобулин при этом негативная. Важным является выявление характерной мутации в RET-протоонкогене при помощи метода иммуногистохимического анализа.

Феохромоцитома выявляется у 40–60 % больных, и возможны случаи диагностики ее через много лет после постановки диагноза – МЭН-2-синдром. В типичных случаях она двусторонняя (70 %), редко злокачественная (возможна внепочечниковая локализация в виде параганглиомы). Клиническая картина обусловлена не только избытком катехоламинов, а и эффектами биогенных аминов и пептидов, которые синтезирует апудома. Паращитовидные железы поражаются реже, чем при синдроме МЭН-1. Первичный гиперпаратироз с асимметричным увеличением паращитовидных желез выявляется у 20–40 % случаев синдрома МЭН-2А.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни больной Л., 42 лет.

Больная Л., 42 лет (2005) длительное время жаловалась на приступы головной боли, судороги. Считает себя больной с 16 лет, когда впервые ощутила сильную головную боль во время купания в холодной воде. Подобная боль возникла через полгода во время легкоатлетического кросса. Она сопровождалась бледностью, судорогами и продолжалась минут 15. В последующем приступы головной боли повторялись чаще.

После замужества с 19 лет на фоне беременности приступы повторялись ещё чаще, а на седьмом месяце – по несколько раз в сутки. Артериальное давление во время криза поднималось до 200/120 мм рт. ст., а во время родов путём кесарева сечения – даже до 300/200 мм рт. ст.

По заключению эндокринолога больную перевели в эндокринологическое отделение, где была диагностирована феохромоцитома правого надпочечника. После проведённой операции в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренка АМН Украины здоровье больной полностью восстановилось. А через год последовала операция по поводу узлового зоба.

В сентябре 1985 года – повторные и успешные роды. А через 2 года – операция по поводу желчекаменной болезни. В 1992 году операция по поводу медуллярной карциномы щитовидной железы. А в 1997 году в санатории Миргород вследствие резкого поворота туловища повторился приступ головной боли с бледностью. Дальше приступы повторялись по 4–5 раз в сутки. В марте 1998 года больная прооперирована по поводу злокачественной феохромоцитомы левого надпочечника. Через 4 года – операция по удалению фибромиомы матки.

После проведённых операций у больной развился гипокортицизм и гипотироз. Больная принимает кортизон, гидрокортизон и тироксин. У неё часто возникает обострение хронической недостаточности надпочечников.

Из семейного анамнеза известно, что отец оперирован по поводу феохромоцитомы, мать болела сахарным диабетом и умерла от инсульта. Брат матери болел сахарным диабетом. Старшей сестре с помощью эхографии и ангиографии диагностирована гиперплазия надпочечников. Старший брат болел сахарным диабетом, дважды оперирован по поводу лево- и правосторонней феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы. Сын больной в 2005 году прооперирован по поводу медуллярного рака щитовидной железы (см. схему 9.3.).

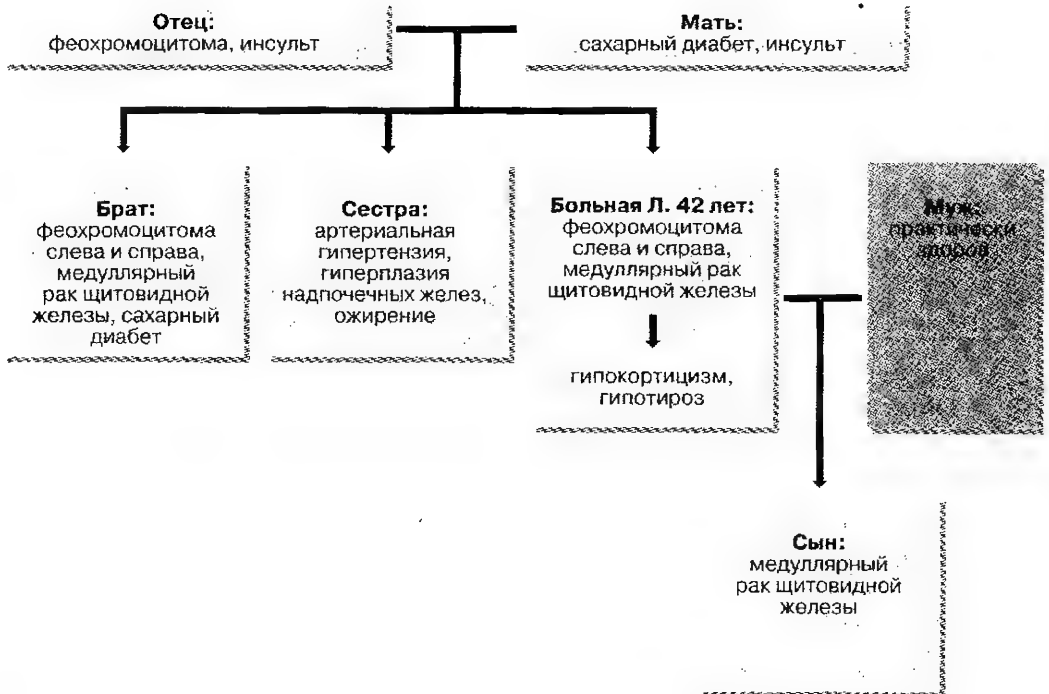
Таким образом, у больной имеется синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2) и развившиеся послеоперационные гипокортицизм и гипотироз. Она перенесла 7 операций, в том числе по две на надпочечниках и на щитовидной железе.

Синдром МЭН-2Б (синдром Горлина) по клинической картине схож с синдромом 2А, однако генетически отличается от него. МЭН 2Б-синдром выявляется в среднем в 20-летнем возрасте (4–37) лет. Характерными признаками его есть наличие множественных невриноом слизистых оболочек ротовой полости, губ, век, появляющихся ещё в детстве. Особенно заметны они на кончике и боковых поверхностях языка в виде многочисленных бело-розовых узелков диаметром до 1 см. Формируются невриномы на протяжении всего пищеварительного тракта. У большого количества больных наблюдаются нарушения в костно-мышечном аппарате: марфаноподобная внешность, искривления позвоночника и грудной клетки, “конская стопа”, вывих головок бедер-

ных костей, арахнодактилия. Прогноз при этом типе синдрома наихудший, поскольку на первый план выходит злокачественная медуллярная тироидная карцинома.

Схема 9.3

Родословная больной Л., 42 года



При диагностике синдрома МЭН-2Б важным является тщательное обследование с целью раннего выявления других опухолей. Обязательным является проведение семейного скрининга родственников пациента I и II степени родства в возрасте от 3 до 50 лет ежегодно. С этой целью определяют уровень кальцитонина, кальциемии, паратгормон, экскрецию ванилилминдальной кислоты и катехоламинов, а также верифицируют диагноз феохромоцитомы и проводят пентагастроновый тест (0,5 мкг/кг за 10 с, при заборе крови на 0; 2; 5-й минуте). Важным является проведение генетического скрининга для выявления мутаций RET-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови, что типично для медуллярной карциномы щитовидной железы в составе как МЭН-2, так и семейных вариантов. Отсутствие мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах и наличие его в самой опухоли свидетельствует о так называемом спорадическом характере медуллярной карциномы. Отсутствие мутации в опухоли или в лейкоцитах не дает возможности исключить наличие синдрома МЭН.

Лечение. При любом варианте медуллярной карциномы щитовидной железы проводят операцию тироектомии с удалением шейных лимфоузлов. В послеоперационном периоде не назначают супрессивную терапию L-тироксинами. При вы-

явлении феохромоцитомы опухоль также обязательно удаляют. После проведения радикальной операции больной должен быть под наблюдением эндокринолога на протяжении всей жизни.

Прогноз для больных с МЭН-2А или семейной формой медуллярной карциномы щитовидной железы – значительное улучшение в связи с ранней диагностикой мутаций во время генетического скрининга. Профилактическая или ранняя лечебная тиреоидэктомия проводится у носителей мутаций в детском возрасте (желательно до 5–6 лет).

Смешанные формы синдрома МЭН характеризуются сочетанием типичных компонентов разных синдромов МЭН. Своевременное выявление лиц со смешанными формами синдрома МЭН в разных его проявлениях и адекватное оперативное лечение улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни больных.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ



1. Дайте определение аутоиммунного полиэндокринного синдрома.
2. Объясните механизмы развития аутоиммунной полиэндокринопатии.
3. Классификация АПС.
4. Особенности клиники, диагностики и лечения АПС.
5. Составить алгоритм лечения АПС.
6. Проанализировать историю болезни больного П. 27 лет с АПС.
7. Особенности клиники синдрома множественной эндокринной неоплазии.
8. Проанализировать историю болезни больной Л. 42 лет с синдромом МЭН-2.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСТЕОПАТИИ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

10

глава

проф. Поворознюк В. В., проф. Боднар П. Н.,
ст. н. с. Григорьева Н. В., доц. Михальчишин Г. П.

10.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Костная ткань составляет приблизительно 15 % от общей массы тела и обеспечивает ряд жизненно важных функций, включая опорную и защитную для внутренних органов, является местом прикрепления мышц и резервуаром для минералов. В состав костной ткани входят органический матрикс, минеральный компонент и клетки. В органическом компоненте (остеоиде) выделяют коллагеновую матрицу и неколлагеновые белки. Коллаген I типа, основная часть остеоида, составляет более чем 90 % от его общего объема. Среди неколлагеновых белков чаще всего встречаются остеокальцин, остеоонектин, остеоопонтин, сиалопротеин. Органический матрикс составляет приблизительно 35 % сухой массы кости. Он состоит из коллагена (90 %), являющегося основным белком костной ткани. Его сложная трехмерная структура определяет предел прочности кости при растяжении.

Неорганическим компонентом костной ткани является гидроксиапатит, откладывающийся вначале в органическом матриксе в виде солей фосфата кальция ($\text{Ca}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3(\text{OH})_2$). Минеральный компонент присутствует как в компактной, так и в трабекулярной (губчатой) костной ткани, обеспечивает их целостность при механической нагрузке и остается метаболически стойким в нормальных условиях.

Клеточный состав костной ткани включает остеокласты, остеобласты и остециты. **Остеокласты** – многоядерные клетки, образующиеся из кроветворного ростка моноцитов крови; присоединяются к поверхности костной ткани гофрированной оболочкой (щеточной каемкой) и участвуют в ее резорбции. Функция остеокластов – резорбция кости. Она происходит в закрытой микросреде, расположенной между клетками и костной тканью, которая называется “чистой” зоной, ограниченной краем клетки и

костью. **Остеобласты** – клетки, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга; обеспечивают синтез матрикса костной ткани. Они формируют подобную эпителию структуру на поверхности кости и там, в одном направлении, секретируют ее органический матрикс (остеоид), который после этого выскелоточно кальцифицируется. Вследствие существования промежутка времени между формированием матрикса и кальцификацией, часто под остеобластами остается слой неминерализованного матрикса. Он сужается при снижении темпа формирования кости и расширяется при задержке минерализации. Модуляция формирования кости на сегодня еще достаточно не изучена. Она может происходить как на стадии формирования новых остеобластов, так и на уровне их функционирования. Хотя ряд гормонов и цитокинов влияют на остеобласты *in vitro* (инсулиноподобный фактор роста (ИФР), трансформирующий фактор роста (ТФР), кислые и основные факторы роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарный фактор роста и простагландины), их роль *in vivo* еще окончательно не определена.

В определенный момент остеобласты прекращают синтезировать матрикс и как будто погружаются внутрь кости. Такие клетки получили название **остеоцитов**. Несмотря на то, что остеоциты являются наиболее многочисленными клетками в костной ткани, их функция еще недостаточно изучена. Они располагаются в лакунах и имеют длинные цитоплазматические отростки, связанные друг с другом и с остеобластами. Остеоциты играют роль ключа в передаче механических нагрузок и изменении формирования и резорбции кости. Резорбция костной ткани может модулироваться за счет пополнения новыми остеокластами или повышения активности зрелых остеокластов. Новые данные указывают на то, что отмеченные процессы находятся под контролем клеток, родственных остеобластам, которые синтезируют известные факторы типа цитокинов, и некоторых, до сих пор еще неизвестных, которые влияют на остеокласты и их предшественники.

Нормальное функционирование костной ткани обеспечивается процессом ремоделирования кости. При ежедневной активности в костной ткани возникают микропереломы и повреждения от усталости, которых необходимо избегать для того, чтобы костная ткань оставалась крепкой структурой. Без ремоделирования костной ткани скелет может разрушаться.

Костная ткань постоянно обновляется благодаря **моделированию и ремоделированию** – процессам, являющимися противоположными по сути и взаимосвязанными и взаимозамещаемыми по своей природе (рис. 10.1). Моделирование наблюдается преимущественно у детей. Оно изменяет форму скелета, позволяет развиваться нормальной структуре кости, моделирует ее у взрослых, увеличивает размеры позвонков в течение жизни.

Ремоделирование является основным процессом в костной ткани взрослых, происходит в одном и том же месте, благодаря чему форма кости не изменяется. Старая кость заменяется новой, что позволяет поддерживать механическую целостность скелета. Процесс ремоделирования обеспечивает кости роль ионного банка.

Костная ткань *in vivo* (при жизни) никогда не находится в состоянии метаболического покоя. Ее матрикс и минеральный компонент постоянно перестраиваются

по линиям механического напряжения. Структурная целостность скелета поддерживается непрерывным процессом перестройки (ремоделирования) костной ткани, которое происходит в участках кости, известных под названием “единиц ремоделирования”, количество которых одновременно достигает 1 млн. Ремоделирование начинается с того, что циркулирующие мононуклеарные клетки образуют скопления и сливаются друг с другом, формируя мультинуклеарные клетки – остеокласты, которые прикрепляются к поверхности кости. Под остеокластом образуется гофрированная каемка, которая ограничивает пространство под клеткой. В это пространство остеокласт продуцирует ионы водорода, лактат и протеолитические ферменты, вызывающие разрушение белкового матрикса костной ткани, которое сопровождается выделением кальция и других составляющих минерального компонента кости. После того как остеокласты образуют углубления, которые напоминают по форме блюдце или лагуну (гаушилова лагуна), остеобласты – клетки, которые дифференцируются из соединительнотканых предшественников, – начинают заполнять лагуну матриксным белком (остеоидом), который впоследствии становится полностью минерализованной новой костной тканью.

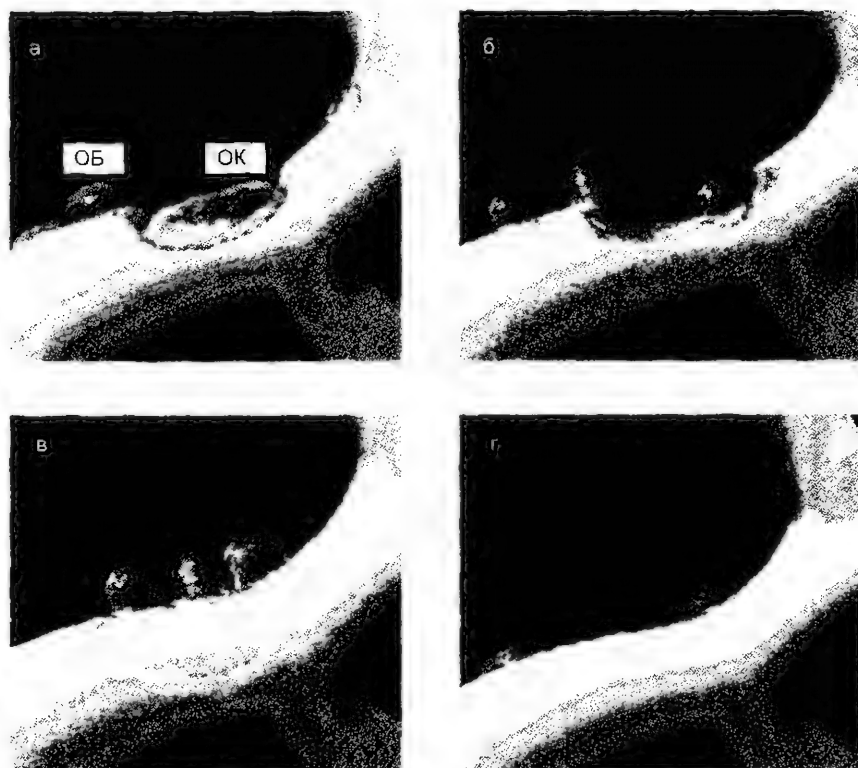


Рис. 10.1. Фазы ремоделирования костной ткани в порме

а – резорбция; б – реверсия; в – формирование;

г – отдых; ОБ – остеобласты; ОК – остеокласты.

Ремоделирование костной ткани регулируется системными и локальными факторами, которые включают механические нагрузки, гормоны, факторы роста и цитокины. Скорость ремоделирования костной ткани составляет 2–10 % в год. Она активируется паратгормоном, тироксином, соматотропином, кальцитриолом и угнетается кальцитонином, эстрогенами, микропереломами и механическими нагрузками. Ремоделирование осуществляется только на поверхности костной ткани, в определенных участках. Ремоделирование начинается после разрушения кости остеокластами. Место резорбции заполняется остеобластами. Время, необходимое для разрушения и реконструкции полной костной структурной единицы, составляет от 3 до 5 месяцев. Процесс ремоделирования костей осуществляется гормонами (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Гормональная регуляция ремоделирования костной ткани

Паратгормон: стимулирует резорбцию костной ткани путем опосредованного влияния на остеокласты

Кальцитонин: угнетает резорбцию костной ткани, непосредственно влияя на остеокласты

Инсулин: стимулирует синтез матрикса и формирование хрящевой ткани; участвует в процессе минерализации костной ткани. Влияет, в первую очередь, путем увеличения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1)

Соматотропин: поддерживает в пределах нормы общую костную массу путем регуляции синтеза ИПФР-1 в печени; стимулирует синтез кальцитриола, который, в свою очередь, увеличивает абсорбцию ионов Ca^{2+} в кишечнике

Витамин D: повышает абсорбцию кальция в кишечнике; отвечает за минерализацию костной ткани, стимулируя синтез остеокальцина остеобластами и увеличивая концентрацию ИПФР

Глюкокортикоиды: стимулируют резорбцию костной ткани путем снижения абсорбции Ca^{2+} в кишечнике

Эстрогены: опосредованно, путем угнетения продукции интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) уменьшают резорбцию костной ткани, поддерживают костную массу за счет регуляции активности гена фактора некроза опухоли- β (ФНО- β), который оказывает влияние на эстрогенные рецепторы костной ткани

Прогестерон: стимулирует пролиферацию остеобластных клеток *in vitro*

Андрогены: обладают анаболическим влиянием на костную ткань

Гормоны щитовидной железы: стимулируют резорбцию костной ткани путем влияния на остеокласты через остеобласты

Среди важнейших цитокинов, увеличивающих резорбцию кости, находятся интерлейкины 1, 3, 6 и 11 (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11), факторы некроза опухоли (ТНФ α и β , макрофаго-колониестимулирующий фактор, фактор стволовых клеток и простагландины. Наоборот, интерферон, ИЛ-4 и ИЛ-13 уменьшают резорбцию костной ткани.

Костная ткань как метаболическая система постоянно обновляется за счет процессов резорбции и формирования. Их дисбаланс с увеличением интенсивности процесса резорбции обуславливает потерю костной массы, которая приводит к развитию метаболических остеопатий.

10.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Системное поражение скелета иногда называют “метаболические остеопатии” или “метаболические болезни костей”. В основе этих заболеваний лежит нарушение обмена кальция, коллагена и других белков костей, что приводит к снижению массы и прочности скелета.

К основным метаболическим остеопатиям относят остеопороз, остеопению и остеомалацию.

Остеопороз – системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением количества костной массы при нормальном соотношении минеральных и органических компонентов кости, нарушением архитектоники костной ткани, что приводит к повышению ее хрупкости. Он развивается вследствие генетических, гормональных факторов, особенностей питания, гиподинамии, сопутствующих заболеваний, лекарственной терапии, недостаточного употребления молочных продуктов (рис. 10.2).

Остеопения – собирательное понятие, определяющее снижение массы костной ткани. Данный синдром может выявляться в детском возрасте, постменопаузальном периоде у женщин, у людей различного возраста с факторами риска развития остеопороза, при остеомалации, эндокринной патологии, миеломной болезни, почечной остео дистрофии и др.

Остеомалация – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костной ткани, которое вызвано нарушением метаболизма или дефицитом витамина D. Рахит – заболевание детского возраста, которое характеризуется низким уровнем кальция и

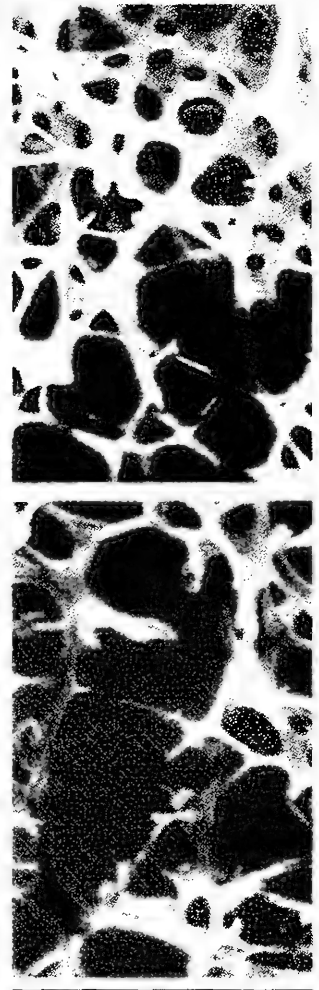


Рис. 10.2.

Костная ткань.

В норме (вверху),
при остеопорозе (внизу)

фосфора в плазме крови и нарушением минерализации костей, ведущим к деформации скелета. Наиболее частыми причинами рахита у детей в развитых странах на сегодня являются почечная остеодистрофия и семейный гипофосфатемический рахит. Тем не менее, в мире основной причиной дефицита витамина D является его недостаточное поступление с пищей.

У взрослых недостаточность витамина D вызывает остеопению. Причины остеопении представлены в табл. 10.2. При этом наблюдается снижение всасывания кальция и фосфора в кишечнике, а также снижение их уровня во внеклеточной жидкости. Увеличивается относительный объем остеоида: неминерализованный остеоид может составлять до 100 % (в норме – не более 27 %).

Основным проявлением метаболической остеопатии при эндокринной патологии является остеопороз. Его обычно разделяют на первичный и вторичный.

Таблица 10.2

Основные причины остеопении

- дефицит витамина D;
- мальабсорбция (вследствие гастроэктомии, резекции кишечника, цирроза печени);
- нарушения метаболизма витамина D (болезни почек с нарушением функции 1 α -гидроксилазы и др.);
- хроническая гипофосфатемия (X-сцепленная – витамин D-резистентный рахит);
- почечный канальцевый ацидоз, синдром Мильмана, синдром Фанкони (обусловлены фосфатурией);
- хроническая почечная недостаточность (сопровождается снижением альфа-гидроксилирования кальцидиола в активный метаболит 1,25(кальцитриол);
- противосудорожная терапия (нарушает метаболизм витамина D, влияя на оксидазные ферменты).

Таблица 10.3

Классификация эндокринного остеопороза (Favus M. J., 1993)

Заболевания коры надпочечников	болезнь Кушинга	Заболевания поджелудочной железы	сахарный диабет
	болезнь Аддисона		гипертириоз
Половая дисфункция	гипогонадизм	Заболевания щитовидной железы	гипотироз
Заболевания гипофиза	акромегалия	Заболевания паращитовидных желез	гиперпаратироз
	гипопитуитаризм		

Первичный остеопороз, связанный с менопаузой и старением, – наиболее распространенное метаболическое заболевание костной ткани. Вторичный остеопороз представляет собой заболевание, причиной которого является определенный фактор, отличающийся от менопаузы и старения. В настоящее время системный остеопороз представляет собой гетерогенную группу состояний с различными причинами и патогенетическими механизмами, которые часто взаимосвязаны.

Эндокринный остеопороз составляет наибольшую группу среди вторичных остеопорозов. В Украине эта проблема глубоко изучается в отделах Института геронтологии АМН Украины (проф. В. В. Поворознюк и сотр., 2001), Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины (проф. В. А. Олейник и сотр., 2000). Приводим наиболее удачную классификацию эндокринного остеопороза (см. табл. 10.3).

Ниже приводим характеристику остеопороза при отдельных эндокринных заболеваниях.

Диффузный токсический зоб. Гормоны щитовидной железы стимулируют резорбцию костной ткани, в связи с чем концентрации ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пациентов с тиротоксикозом, как правило, низкие. Кроме того, у больных с этой патологией могут выявляться гиперкальциемия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия и сниженная абсорбция кальция в кишечнике. Гормоны щитовидной железы стимулируют как формирование костной ткани, так и ее резорбцию. Длительное течение гипертириоза часто сопровождается потерей трабекулярной и компактной костной ткани. Ускоренный метаболизм костной ткани при тиротоксикозе характеризуется увеличением резорбции кости, что приводит к потере костной массы. Доказано, что трийодтиронин и тироксин непосредственно стимулируют костную резорбцию в концентрациях, приблизительно равных тем, которые выявляются при тиротоксикозе.

При длительном течении токсического зоба и неадекватной терапии значительно снижаются плотность костной ткани и восстанавливается при адекватной тиреостатической терапии. Потеря костной ткани наблюдается у больных раком щитовидной железы при длительной супрессивной терапии тироксином, что требует тщательного контроля за структурно-функциональным состоянием костной ткани.

Особенности развития метаболической остеопатии при гиперпаратирозе представлены в главе 4.

Сахарный диабет. Остеопороз является частым осложнением сахарного диабета. Изучение плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости у больных сахарным диабетом типа 1 с помощью метода рентгеновской абсорбциометрии показало снижение плотности кости, особенно у женщин постменопаузального периода (Compston J. E. et al., 1994).

У детей, страдающих сахарным диабетом типа 1, уже наблюдаются выраженные изменения структурно-функционального состояния костной ткани. Некоторые исследователи прослеживают зависимость снижения плотности костной ткани от длительности течения сахарного диабета и степени его компенсации.

Исследования, проведенные в отделе патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины (Поворознюк В. В. и сотр., 2001), выявили

значительные изменения структурно-функционального состояния костной ткани у девочек 11–17 лет с наличием сахарного диабета типа 1. Они проявились снижением распространения ультразвука, широкополосным ослаблением ультразвука, снижением индекса прочности костной ткани, другими показателями.

Сведения об изменении плотности ткани у больных сахарным диабетом типа 2 противоречивы. Частота переломов костей у этих людей в 2 раза выше. Однако у них имеет место диабетическая ангиопатия и нейропатия.

В основе механизма развития диабетической остеопении лежит влияние дефицита инсулина и других ростовых факторов на костную ткань, снижение концентрации остеокальцина у больных сахарным диабетом типа 2, уменьшение активности остеобластов, нарушение метаболизма витамина D, снижение уровня кальцитриола, падение абсорбции кальция в кишечнике.

Одной из существенных причин эндокринного остеопороза является гиперкортицизм, как эндогенный, так и экзогенный, развившийся вследствие длительной кортикостероидной терапии.

Среди заболеваний гипофиза остеопороз характерен для гипопитуитаризма. Он обусловлен дефицитом половых гормонов и соматотропина. При акромегалии в связи с гиперпродукцией соматотропина ускоряется ремоделирование костей. У больных гиперпролактинемией наблюдается снижение плотности костной ткани, связанное со снижением функции гонад.



Рис. 10.3. Хосе де Рибера. "Хромоножка", 1642, Лувр, Париж.

10.3. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Главное, что отличает остеопороз от других заболеваний опорно-двигательного аппарата, – почти полное отсутствие клинических симптомов к моменту возникновения остеопоротических переломов. На картине Хосе де Рибера изображено сложное заболевание опорно-двигательного аппарата (рис. 10.3).

В большинстве случаев первыми клиническими симптомами остеопороза являются его грозные осложнения – переломы. Поэтому и появилось в литературе определение остеопороза как "тихой", "безмолвной" эпидемии. Снижение минеральной плотности костной ткани позвоночника, бедра и запястья только на 10 % приводит к увеличению риска переломов в 1,5–3 раза.

Выделяют две формы течения остеопороза: медленную и острую. Острое начало обусловлено компрессионным переломом позвонка, возникающим в результате незначительной травмы, и сопровождается интенсивным болевым синдромом в поврежденном отделе позвоночника (грудном или

поясничном). Боль может распространяться на область грудной клетки, брюшной полости, сердца, нижних конечностей, что часто приводит к ошибочной диагностике стенокардии или инфаркта, плеврита, острой хирургической патологии желудочно-кишечного тракта, остеохондроза позвоночника с его нейрорефлекторными и компрессионно-корешковыми синдромами. Кашель, чихание, незначительные движения, попытка изменить горизонтальное положение на вертикальное сопровождаются значительным усилением болевого синдрома.

Для медленного начала течения остеопороза характерна тупая боль в области спины, возникающая время от времени, особенно при смене покоя и движения. Впоследствии боль усиливается и становится постоянной в положении стоя или сидя, исчезает только в горизонтальном положении. Причиной такого течения может быть “ползучая” деформация позвонков или микропереломы в них. После медленного начала могут возникать и острые болевые атаки. С развитием деформаций тел позвонков увеличивается мышечная слабость, наблюдается редукция роста, меняется осанка, формируется “горб вдовы”. Ходьба таких больных становится замедленной. Болевой синдром при остеопорозе не всегда обусловлен переломами, поскольку его причиной могут быть также и микропереломы трабекул костей.

При объективном обследовании пациентов с остеопорозом в первую очередь привлекает к себе внимание нарушение осанки. Наблюдается усиление грудного кифоза вплоть до формирования “горба вдовы”, компенсаторный гиперлордоз. Постепенно теряется линия талии; отмечается провисание живота и формирование кожных складок на животе и спине.

С целью диагностики постменопаузального остеопороза в последнее время используют антропометрические, рентгенологические, морфометрические, гистоморфологические, денситометрические и биохимические методы исследований, которые отличаются между собой по точности и сложности их выполнения.

Наиболее простым, дешевым и доступным методом диагностики остеопороза является рентгенографический метод, однако последний является достаточно неточным. До 30–50 % потери губчатой кости может быть невидимой на рентгенограммах, поскольку на обычных снимках четко визуализируется только кортикальная костная ткань. Кроме того, интерпретация изображения на снимке зависит от особенностей проведения рентгенографического исследования (при большем вольтаже снижается визуальная плотность костной ткани), положения тела больного (псевдогогнутость тел позвонков при неправильной центрации луча) и, наконец, от квалификации специалиста, оценивающего рентгенограмму.

Для количественной оценки минеральной плотности костной ткани используют радионуклидные методы, одно- или двухфотонная абсорбциометрия, моно- или двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, количественная компьютерная томография, количественная ультразвуковая денситометрия.

На сегодня рентгеновская денситометрия является золотым стандартом для определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника, бедра и всего скелета. Денситометры обеспечивают чрезвычайную скорость и высокую

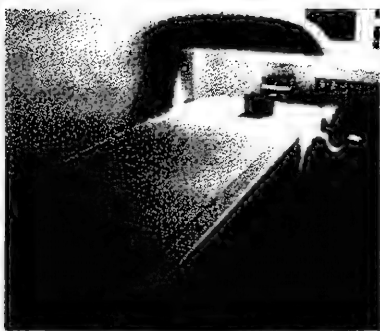
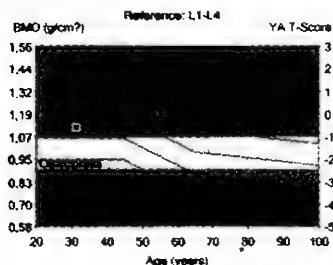
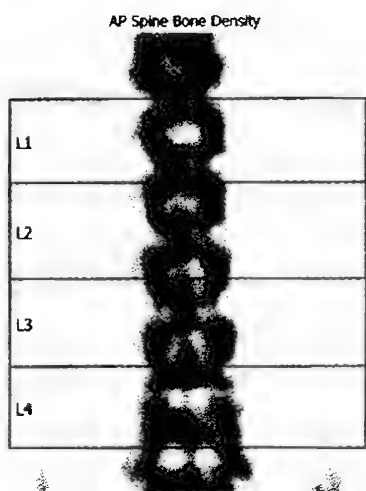


Рис. 10.4. Костный денситометр "PRODIGY"



AP Spine (L1-L4) Results

BMD (g/cm³)	1.119
T-Score (SD of young-adult BMD)	-0.6
Z-Score (SD of age-matched BMD)	-0.5

Рис. 10.5. Результат костной денситометрии позвоночника

точность измерений (рис. 10.4, 10.5). Применение рентгеновских денситометров предоставило возможность оценки темпов развития остеопороза в течение нескольких месяцев, что открыло новые перспективы для клинических наблюдений за эффективностью методов его лечения.

10.4. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Основой профилактики остеопороза является диетическое питание с достаточным употреблением кальция, которое отвечало бы возрастным нормам. Национальный институт здоровья США (1995) рекомендует суточное обеспечение кальцием поддерживать в следующих пределах мг в сутки: новорождённые до 6 месяцев – 400 мг в сутки, от 6 месяцев до 1 года 600 мг, дети от 1 до 5 лет – 800 мг, от 6 до 10 лет 800–1200 мг, подростки, молодые от 11 до 24 лет – 1200–1500 мг, мужчины от 25 до 65 лет – 1000 мг, свыше 65 лет – 1500 мг, женщины от 25 до 50 лет – 1000 мг, беременные и кормящие – 1200–1500 мг, а в период менопаузы в комплексе с эстрогенами – 1000 мг, без заместительной терапии эстрогенами – 1500 мг в сутки.

Источник кальция – молочные продукты (молоко, творог, твёрдые сыры), рыбные продукты, особенно вяленая рыба с костями, орехи.

К числу лекарственных препаратов, разработанных на основании **витамина D**, которые применяются для фармакопрофилактики и фармакотерапии остеопороза, относят его активный метаболит – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, химически идентичный D-гормону (непатентованное международное название кальцитриол) и альфакальцидол, который представляет собой синтетическое 1α -производное активного метаболита витамина D – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Оба препарата обладают сходным спектром фармакологических свойств и механизмов действия, однако различаются по фармакокинетическим параметрам и некоторым особенностям терапевтического действия. В отличие от естественного витамина D биотрансформация альфакальцидола происходит не в

почках, что позволяет его использовать у пациентов с почечной патологией. В связи с указанными фармакокинетическими свойствами альфакальцидол назначают 1–2 раза в сутки (обычно 0,5–1 мкг/сутки).

Четыре основные фармакологические стратегии в дополнение к использованию препаратов кальция и витамина D доступны для лечения системного остеопороза в настоящее время на Украине: заместительная гормональная терапия (ЗГТ), селективные регуляторы эстрогенной активности (тиболон), бисфосфонаты (алендронат) и кальцитонин лосося.

Вышеуказанные группы препаратов увеличивают МПКТ и снижают риск перелома; однако каждая из них имеет как свои преимущества, так и риски побочных осложнений, которые могут сделать для практического врача одно средство лучшей альтернативой по сравнению с другими в зависимости от клинического состояния больного. Обязательным при их назначении является адекватное ежедневное применение витамина D (400–800 МЕ) и элементарного кальция (1000–1500 мг).

Основной эффект **кальцитонина** проявляется гипокальциемией и гипофосфатемией, а биологическое действие состоит в торможении резорбтивных процессов в костной ткани. Кальцитонин способствует репаративному формированию костей при переломах и ингибирует не только спонтанную резорбцию костной ткани, но и остеолитический процесс, который может стимулироваться ПТГ, витамином D и другими факторами. *Антикатаболический* эффект кальцитонина используется для лечения системных заболеваний скелета с активными процессами остеолитическими (болезнь Педжета, гиперпаратироз, метастазы в кости злокачественных опухолей). Комбинированный *анальгетический* и *антирезорбтивный* эффект кальцитонина чрезвычайно важен при лечении клинически активной фазы остеопороза. Препараты кальцитонина (Миакальцик, Эндокалцин) назначают ежедневно или через день парентерально по 50–100 МЕ, интраназально по 100–200 МЕ непрерывными или прерывистыми курсами (по 3–4 мес. с такими же перерывами).

В настоящее время семь соединений из **бисфосфонатов** доступны для лечения заболеваний костной ткани: этидронат, клодронат, памидронат, алендронат, ибандронат, ризедронат, золендронат. Этидронат, клодронат, памидронат, алендронат и ибандронат используют в лечении первичного (постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин) и вторичного (глюкокортикоид-индуцированного остеопороза), болезни Педжета, злокачественной гиперкальциемии. Главное действие бисфосфонатов на скелет – замедление минерализации кости и хряща и ингибирование вызываемой остеокластами резорбции костной ткани. Алендронат (Фосамакс) обычно назначается в дозе 10 мг ежедневно, однако в связи с частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта была предложена доза 70 мг один раз в неделю. Она оказалась такой же эффективной, как и 10 мг ежедневно, в лечении остеопороза, а частота осложнений значительно уменьшилась.

Важное место в профилактике остеопороза занимает борьба с гиподинамией, курением, злоупотреблением алкоголем, кофе, избыточным употреблением соли.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ

1. Анатомия и физиология костной ткани.
2. Функция основных клеток костной ткани – остеокластов, остеобластов, остеоцитов.
3. Гормональная регуляция ремоделирования костной ткани.
4. Классификация эндокринного остеопороза.
5. Составить схему развития остеопороза при основных эндокринных заболеваниях.
6. Клинические проявления остеопороза.
7. Диагностика и дифференциальная диагностика остеопороза.
8. Профилактика и лечение остеопороза.



ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю.* Эндокринология: Учебник. – СПб: СпецЛит, 2004. – 398 с.
2. *Боднар П. Н., Комиссаренко Ю. И., Михальчишин Г. П., Приступок А. М.* Эндокринология: Учебное пособие 2-е изд. испр. и доп. для иностранных учащихся. / Под ред. П. Н. Боднара. – К.: НМУ, 2004. – 132 с.
3. *Боднар П. М., Комиссаренко Ю. И., Михальчишин Г. П., Мілер'ян В. Е.* та ін. Посібник з ендокринології. / За ред. П. М. Боднара і С. Д. Максименка. – К.: Здоров'я, 2004. – 184 с.
4. *Боднар П. М., Приступок О. М., Щербак О. В.* та ін. Эндокринологія: Підручник / За ред. проф. П. М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.
5. *Волосовець О. П., Кривопустов С. П., Криворук І. М.*, та ін. Навчальний посібник з дитячої ендокринології. – Тернопіль, Укрмедкнига, 2004, 496 с.
6. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
7. *Єфімов А. С., Боднар П. М., Большова-Зубковська О. В.* та ін. Эндокринологія. Підручник. / За ред. А. С. Єфімова. – К.: Вища школа, 2004. – 494 с.
8. *Потёмкин В. В.* Эндокринология: Учебник. – М.: Медицина, 1999. – 484 с.
9. *Basic & Clinical Endocrinology. Seventh edition* Edited by Francis S. Greenspan David G. Gardner. – McGraw – Hill Companies, USA 2004. – 976 p.
10. *Oxford handbook of Endocrinology and Diabetes.* Edited by Helen E Turner, John A. H Wass. – Oxford University press, UK, 2006. – 1005 p.
11. *Harrison's endocrinology.* Ed. by J. Larry Jameson. MrGraw–Hill, USA. 2006. 536 p.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин М. И.* Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. *Балаболкин М. И.* Лечение сахарного диабета и его осложнений. Учебное пособие. – П.: ОАО Медицина, 2005. – 512 с.

3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремінська В. М. Дифференціальна діагностика і лічення ендокринних захворювань. Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
4. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. Н. Андреева, С. Д. Арапова и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. / Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Литера, 2006. – 1080 с.
5. Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. / Под ред. акад. РАМН, И. И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
6. Бравермана Е. М. Болезни щитовидной железы. Пер. с англ. / Под ред. – М.: Медицина, 2000. – 417 с.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. Рос. АМН, Эндокринологический научный центр. – М.: Универсум паблшинг, 2003. – 455 с.
8. Єфімов А. С., Скробонська Н. А., Ткач С. М., Сакало О. А. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет. – К.: Здоров'я, 2000. – 248 с.
9. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. Н. Т. Старковой. – СПб: Медицина, 2002 – 576 с.
10. Ю. В. Поляченко, В. Г. Передерій, О. П. Волосовець, В. Ф. Москаленко та ін. Медична освіта у світі та в Україні. Навчальний посібник. – К.: Книга плюс, 2005. – 384 с.
11. Ожирение. Руководство для врачей. / Под. ред. Н. А. Белокова, В. И. Мазурова. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.
12. Чернобров А. Д. та ін. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. / За ред. М. Д. Тронька. – К.: Здоров'я України, 2005. – 312 с.
13. Тронько М. Д., Боднар П. М., Комісаренко Ю. І. Історія розвитку ендокринології в Україні. – К.: Здоров'я, 2004. – 68 с.
14. Энштейн Е. В., Матяцук С. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас / руководство. – Киев: К В І Ц, 2004. – 382с.
15. Bawker J. H., Feifer M. A. The Diabetic Foot.– 6-th Ed.– Mosby: St. Louis, Philadelphia, London, Sydney, Toronto, 2001. – 790 p.
16. Medical Management of Thyroid disease. / Ed. by D. S. Cooper. – New York: Basel, Marcel Dekker Inc., 2001. – 438 p.
17. Clinical Diabetes Mellitus: A problem – oriented approach. – 3-rd ed. – New York, Stuttgart: Thieme, 2000. – 970 p.
18. Endocrinology in 3 books /Ed. by L. J. DeGroot, J. L. Jamcson, H. Burger. – 4-th ed. – Philadelphia, London; New York: Saunders Company, 2001.
19. Fernandes J. Inborn metabolic diseases /J. Fernandes., J. M. Sandubray, Van den-Berghe G. – 3-rd ed. – Dusseldorf: Springer, 2002. – 488 p.

20. *Handbook of Physiology*. Section 7: Endocrine system. Volume III: Endocrine regulation of Water and electrolyte balance. / Ed. by J.C. S. Fray. Oxford University press, 2000. – 750 p.
21. *Andrology* / Ed. by E. Nieschlag, H. M. Behre. – Berlin: Springer, 2001. – 454 p.
22. *Pancreas and islet transplantation* / Ed. by N. Hakim, R. Stratta, D. Gray. – Oxford: Oxford University press, 2002. – 384 p.
23. *Endocrinology and metabolism* / Ed. by Pinchera. – London: McGraw Hill Int., 2001. – 811p.
24. *Diabetologia*. In 2 books / Ed. by J. Taton, A. Czech. – Warszawa: Lekarskie PZWL, 2001.
25. *Textbook of endocrine physiology* / Ed. by J.E. Griffin, S.R. Ojeda. – 4-th ed. – Oxford University press, 2000. – 490 p.
26. *Obesity: Preventing and manging the global epidemic: Report of a WHO consultation*. – Geneva: WHO (WHO; Technical report series, 894). – 2000. – 253 p.
27. *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Ed. by R.A. Defronzo, E. Ferrannini, H. Keen, P. Zimmet. John Wiley & Sons. Ltd. England, 2004. – vol. 1–1100 p. vol. 2 1913 p.
28. *Joslinis Diabetes Mellitus*. Selected chapters from the Fourteenth Edition. Edited by C. Ronald Kahn e. a. Lippincott Williams & Wilkins 2006, 328 p.
29. *Diabetes Atlas*. Second edition International Diabetes Federation, 2003 Delice Can e. a., 360 p.
30. *The European Association for the study of Diabetes Abstract vol., 42nd Annual Meeting Copenhagen – Malonc, 14–17 Sept., 2006. Diabetologia vol. 49, Suppl. 1, Sept., 2006. 776. p.*
31. *Thyroid Disorders*. Mario Skodur, Jesse B. Wilder. – Cleveland Clinic Press, 2006. – 224p.
32. *Clinical Endocrinology and Diabetes*. Shern L. Chew, David Leslie. Churchill Livingstone 2006. 120 p.
33. *Clinical Diabetes*. Vivian A. Fonseca, Saunders. 2006. – 688 p.
34. *Dwarfism: Medical and Psychosocial Aspects of Profound Short Stature*. Betti M, Aclson. 2005. – 368 p.
35. *The Diabetic Kindey (Comtemporary Diabetes)* from Humana Press. 2006. – 564.
36. *Experemental and clinical endocrinology of Diabetes*. Georg Thieme Vezlag. Germany. EASD, 2007. *Diabetologia*. Vol 50, №1, January 2007.

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНСТАНТ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ



Плазма крови

<i>Показатель</i>	<i>Норма в рекомендуемых единицах</i>
<i>Ангиотензин II</i>	10–50 нг/л
<i>Предсердный натрийуретический гормон / фактор</i>	
1 день	32–60 пкг/мл
3 дня	165–185 пкг/мл
7 дней	127–153 пкг/мл
10 дней	98–122 пкг/мл
1–2 мес.	52–72 пкг/мл
10–15 лет	< 54 пкг/мл

Гипофиз

<i>Вазопрессин</i>	1,0–13,3 нг/л
<i>Кортикотропин</i>	10–80 нг/л
<i>Адренокортикоидный гормон (АКТГ)</i>	
до полового созревания:	7–28 пкг/мл
в период полового созревания:	2–49 пкг/мл
<i>Лютропин</i>	
Женщины	
фолликул. фаза	2,3 (1,2–5,1) мкг/л
овуляция	10,0 (6,1–20,0) мкг/л
лютеин. фаза	3,4 (1,4–5,6) мкг/л
постменопауза	13,1 (4,5–22,5) мкг/л

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

Дети:

Мальчики

Пуповинная кровь	0,04–2,60 МЕ/л
2 недели	4,85–10,02 МЕ/л
1–18 мес.	0,04–3,01 МЕ/л
19 мес. – 7 лет	0,032–1,03 МЕ/л
8–9 лет	0,01–0,78 МЕ/л
10–11 лет	0,03–4,44 МЕ/л
12–14 лет	0,25–4,84 МЕ/л
15–18 лет	0,69–7,15 МЕ/л

Девочки

Пуповинная кровь

2 недели	0,04–2,60 МЕ/л
1–18 мес.	0,29–7,91 МЕ/л
19 мес.–7 лет	0,02–1,77 МЕ/л
8–9 лет	0,03–0,55 МЕ/л
10–11 лет	0,02–0,24 МЕ/л
12–14 лет	0,02–4,12 МЕ/л
15–18 лет	0,28–29,38 МЕ/л

Мужчины

0,11–29,38 МЕ/л

Пролактин

Женщины

83–620 мМЕД/л

Мужчины

57–357 мМЕД/л

Соматотропин (соматотропный гормон, СТГ)

0,3–3,6 мкг/л

Тиротропин (тиреотропный гормон, ТТГ)

0,17–4,5 мЕ/л

Фолитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ)

Женщины

фолликул. фаза	5,6 (3,5–9,5) мкг/л
овуляция	7,2 (4,0–14,5) мкг/л
лютеин. фаза	1,7 (0,8–3,5) мкг/л
постменопауза	больше 24 мкг/л

Мужчины

1,8 (0,7–2,7) мкг/л

Фолликулостимулирующий гормон

Дети:

Мальчики

2 недели	1,22–5,19 МЕ/л
1–18 мес.	0,19–2,97 МЕ/л
19 мес. – 7 лет	0,25–1,92 МЕ/л
8–9 лет	0,30–1,67 МЕ/л
10–11 лет	0,20–5,79 МЕ/л
12–14 лет	0,23–10,37 МЕ/л
15–17 лет	0,81–8,18 МЕ/л

Девочки

2 недели	2,09–30,45 МЕ/л
1–18 мес.	1,14–14,35 МЕ/л
19 мес. – 7 лет	0,70–3,39 МЕ/л
8–9 лет	0,28–5,64 МЕ/л
10–11 лет	0,68–7,26 МЕ/л
12–14 лет	1,02–9,24 МЕ/л
15–17 лет	0,33–10,54 МЕ/л

Надпочечные железы

<i>Адреналин</i>	1,96 (0–3,82) нмоль/л
<i>Альдостерон</i>	222 (55–832) пмоль/л
<i>Кортизол</i>	289 (138–432) нмоль/л
<i>Кортизол своб.</i>	27,6 (16–44) нмоль/л
<i>Кортизол в суточной моче:</i>	
2–7 лет	1,4–18 мкг/24 ч.
8–11 лет	1,6–21 мкг/24 ч.
12–16 лет	2,1–38 мкг/24 ч.
Кортизол связанный	281 (110–460) нмоль/л
Кортизол свободный	
Доношенные новорожденные	≤ 9,3 мкг/дл
Недоношенные новорожденные	≤ 7,5 мкг/дл
27–36 недель	≤ 3,9 мкг/дл

3 месяца	0,37–1,62 мкг/дл
6–9 лет	0,27–1,2 мкг/дл
10–11 лет	0,23–1,67 мкг/дл
12–14 лет	0,47–1,77 мкг/дл
15–17 лет	
<i>Кортикостерон</i>	40 (6–127) нмоль/л
<i>Норадреналин</i>	4,15 (0–7,68) нмоль/л
<i>11-оксикортикостероиды (11-ОКС)</i>	489 (306–695) нмоль/л
<i>Связывающая способность транскортина</i>	626 (471–853) нмоль/л
<i>Дегидроэпиандростерон</i>	
Нсдоношенные дети (от 31 до 35 недель беременности)	≤ 700 мкг/дл
Доношенные дети, 1-я недели жизни	
мальчики	≤ 360 мкг/дл
девочки	≤ 41 мкг/дл
1–5 мес.	≤ 5–55 мкг/дл
мальчики	≤ 5–20 мкг/дл
девочки	≤ 5–30 мкг/дл
6–11 мес.	≤ 40 мкг/дл
мальчики	≤ 30 мкг/дл
девочки	≤ 145 мкг/дл
1–5 лет	≤ 140 мкг/дл
мальчики	≤ 15–155 мкг/дл
девочки	≤ 15–260 мкг/дл
6–9 лет	≤ 20–500 мкг/дл
мальчики	≤ 20–535 мкг/дл
девочки	≤ 30–555 мкг/дл
10–11 лет	≤ 35–535 мкг/дл
<i>Катехоламины</i>	
Взрослые:	
Дофамин	< 10 пкг/мл
(в лежачем на спине положении)	< 20 пкг/мл
(в сидячем вертикально положении)	< 50 пкг/мл

<i>Адреналин</i>	< 95 пкг/мл
(в лежачем на спине положении)	12–658 пкг/мл
(в сидячем вертикально положении)	217–1109 пкг/мл
<i>Норадреналин</i>	123–671 пкг/мл
(в лежачем на спине положении)	242–1125 пкг/мл
(в сидячем вертикально положении)	
<i>Адреналин + Норадреналин</i>	< 60 пкг/мл
(в лежачем на спине положении)	≤ 464 пкг/мл
(в сидячем вертикально положении)	≤ 1251 пкг/мл

Околощитовидные железы

Паратирин 1,6–6,8 мкг/л

Остеокальцин

Дети

мальчики

2–12 мес. 27–149 нг/мл

1–4 года 23–105 нг/мл

5–9 лет 24–123 нг/мл

девочки

2–12 мес. 27–149 нг/мл

1–4 года 23–105 нг/мл

5–9 лет 24–123 нг/мл

Панкреатические островки

Глюкагон 20–100 нг/л

Инсулин (ИРИ) 129 (86–180) нмоль/л

C-пептид 1,0–2,8 мкг/л

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР 1)

Мальчики

2 мес. – 5 лет 17–278 нг/мл

6–8 лет 88–474 нг/мл

9–11 лет 110–565 нг/мл

12–15 лет	202–957 нг/мл
-----------	---------------

16–24 лет	182–780 нг/мл
-----------	---------------

Девочки

2 мес. – 5 лет	88–474 нг/мл
----------------	--------------

6–8 лет	117–771 нг/мл
---------	---------------

9–11 лет	261–1096 нг/мл
----------	----------------

12–15 лет	182–780 нг/мл
-----------	---------------

Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР 2)

Дети

2 мес. – 5 лет	300–860 нг/мл
----------------	---------------

6–9 лет	520–1050 нг/мл
---------	----------------

10–17 лет	530–1140 нг/мл
-----------	----------------

Половые железы

Прогестерон

Женщины

фолликул. фаза	1,3 (0,6–2,5) нмоль/л
----------------	-----------------------

лютеин. фаза	24,5 (2,9–31,2) нмоль/л
--------------	-------------------------

Мужчины

0,7 (0,3–1,2) нмоль/л

Тестостерон

Дети

мальчики

17–61 нг/дл

Пуповинная кровь	≤ 187 нг/дл
------------------	-------------

1–10 дней	72–344 нг/дл
-----------	--------------

1–3 мес	≤ 201 нг/дл
---------	-------------

3–5 мес	≤ 59 нг/дл
---------	------------

5–7 мес	≤ 16 нг/дл
---------	------------

7–12 мес	≤ 12 нг/дл
----------	------------

1–5 лет	3–30 нг/дл
---------	------------

6–9 лет	5–50 нг/дл
---------	------------

10–11 лет	10–572 нг/дл
-----------	--------------

15–17 лет	220–800 нг/дл
-----------	---------------

девочки

16–44 нг/дл

Пуповинная кровь	≤ 24 нг/дл
1–10 дней	≤ 17 нг/дл
1–3 мес.	≤ 12 нг/дл
3–5 мес.	≤ 13 нг/дл
5–7 мес.	≤ 11 нг/дл
7–12 мес.	≤ 12 нг/дл
6–9 лет	2–20 пг/дл
10–11 лет	5–25 нг/дл
12–14 лет	10–40 нг/дл
15–17 лет	5–40 нг/дл
<i>Дигидротестостерон свободный</i>	
Мальчики после полового созревания	1,00–6,20 пкг/мл
Девочки после полового созревания	0,30–1,90 пкг/мл
<i>Эстрадиол</i>	
Женщины	
фолликул. фаза	110–550 нмоль/л
овуляция	1281–2200 нмоль/л
лютеин. фаза	735–1468 нмоль/л
постменопауза	22–80 нмоль/л
Мужчины	51–132 нмоль/л
<i>Эстрадиол</i>	
<i>Дети</i>	
Мальчики	9000–34000 пкг/мл
Пуповинная кровь	25–450 пкг/мл
1–4 дня	3–10 пкг/мл
1–5 лет	
6–9 лет	
10–11 лет	
12–14 лет	3–10 пкг/мл
15–17 лет	5–10 пкг/мл
Девочки	5–30 пкг/мл
Пуповинная кровь	5–45 пкг/мл

1–4 дня	9000–34000 пкг/мл
1–5 лет	25–450 пкг/мл
6–9 лет	5–10 пкг/мл
10–11 лет	5–60 пкг/мл
12–14 лет	5–300 пкг/мл
15–17 лет	25–410 пкг/мл
<i>Эстрон</i>	40–410 пкг/мл
Дети:	90000–34000 пкг/мл
Пуповинная кровь	15–300 пкг/мл
1–4 дня	5–15 пкг/мл
Период до полового созревания	15–150 пкг/мл
Женщины	
Ранняя фоллиновая фаза	100–250 пкг/мл
Поздняя фоллиновая фаза	15–200 пкг/мл

Щитовидная железа

<i>Кальцитонин</i>	0–28 нмоль/л
<i>Тироксин общий</i>	51–441 нмоль/л
<i>Тироксин свободный</i>	11,8–24,6 нмоль/л
<i>Трийодтиронин свободный</i>	4,0–7,8 нмоль/л
<i>Трийодтиронин общий</i>	1,54–3,85 нмоль/л
<i>Тироглобулин</i>	
Дети	2,3–4,0 нг/мл
Взрослые:	3,5–5,6 нг/мл

МОЧА

Надпочечные железы

<i>Адреналин</i>	41 (11–76) нмоль/сут
<i>Альдостерон-18-глюкуронид</i>	26 (8–55) нмоль/сут
<i>Альдостерон своб.</i>	0,36 (0,19–0,55) нмоль/сут
<i>Альдостерона секреция</i>	149–479 нмоль/сут

Ванилилминдальная кислота (ВМК) (суточная моча) 16 (8–30) мкмоль/сут

Ванилилминдальная кислота

Дети:

3–8 лет $\leq 2,3$ мг/24 ч

9–12 лет $\leq 3,4$ мг/24 ч

13–17 лет $\leq 3,9$ мг/24 ч

Ванилилминдальная кислота (ВМК), случайный отбор мочи

Дети

От рождения до 6 мес 5,5–26 мкг/г час

7–11 мес. 6,1–20 мкг/г час

1–2 года 2,5–21 мкг/г час

3–8 лет 1,7–6,5 мкг/г час

9–12 лет 1,5–5,1 мкг/г час

13–17 лет 1,5–3,6 мкг/г час

ДОФА 264 (41–558) нмоль/сут

Дофамин 2112 (656–5024) нмоль/сут

Суммарные 17-кетостероиды (17-КС)

Женщины

20–40 лет 42 (17–62) мкмоль/сут

41–60 лет 35 (17–42) мкмоль/сут

61–75 лет 21 (14–24) мкмоль/сут

Мужчины

20–40 лет 55 (28–86) мкмоль/сут

41–60 лет 38 (24–62) мкмоль/сут

61–75 лет 31 (14–52) мкмоль/сут

Кетостероиды, суточная моча

Дети:

2–17 лет 0,8–8,1 мг/24 ч.

Кортикостерон

Дети:

1–12 мес.

Мальчики	78–1750 нг/дл
Девочки	89–1200 нг/дл
1–5 лет	
Мальчики	120–1290 нг/дл
Девочки	160–2040 нг/дл
6–12 лет	
Мальчики	235–1370 нг/дл
Девочки	155–1100 нг/дл
<i>Норадреналин</i>	159 (47–236) нмоль/сут
17-оксикортикостероиды (17-ОКС)	
Свободные 17-ОКС	1,29 (0,36–2,21) мкмоль/сут
Суммарные 17-ОКС	12,8 (6–21) мкмоль/сут
<i>Кортизол в суточной моче</i>	
Дети:	
2–7 лет	1,4–18 мкг/24 ч.
8–11 лет	1,6–21 мкг/24 ч.

Половые железы

Прегнандиол

Женщины

фолликул. фаза	6,9 (4,7–8,7) мкмоль/сут
лютеин. фаза	15,9 (12–25) мкмоль/сут
постменопауза	3,1–6,2 мкмоль/сут

Мужчины

1,6–6,7 мкмоль/сут

Тестостерон

Женщины

31 (19–57) нмоль/сут

Мужчины до 45 лет

367 (152–751) нмоль/сут

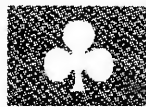
Эстрадиол

Женщины

фолликул. фаза	18 (11–37) нмоль/сут
овуляция	33 (15–51) нмоль/сут

лютеин. фаза	29 (11–44) нмоль/сут
постменопауза	2,2 (0–14) нмоль/сут
Мужчины	5,5 (0–23) нмоль/сут
<i>Эстрон</i>	
Женщины	
фолликул. фаза	26 (15–44) нмоль/сут
овуляция	74 (40–115) нмоль/сут
лютеин. фаза	63 (37–85) нмоль/сут
постменопауза	9,2 (3–26) нмоль/сут
Мужчины	20 (11–30) нмоль/сут
<i>Эстриол</i>	
Женщины	
фолликул. фаза	42 (21–69) нмоль/сут
овуляция	94 (45–187) нмоль/сут
лютеин. фаза	104 (62–215) нмоль/сут
постменопауза	11 (2–30) нмоль/сут
Мужчины	12 (3–38) нмоль/сут
<i>Эстрогены суммарные по Брауну</i>	
Женщины	
фолликул. фаза	47 (13–82) нмоль/сут
овуляция	266 (161–323) нмоль/сут
лютеин. фаза	165 (78–372) нмоль/сут
постменопауза	24 (6–56) нмоль/сут
Мужчины	52 (30–82) нмоль/сут

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ



- Аддисонова болезнь 234, 323
Аденогипофиз 12, 39, 40, 41, 226, 227, 297, 298
Адиурекрин 51
Адиуретин 51
Адреналэктомия 250
Адреналин 12, 255
Адренархе 292, 286
Адренокортикотропин 112
Акарбоза 169
Акромегалия 35, 322
Альбуминурия 202
Альдостерома 253
Альдостерон 12, 233
Амарил 169, 171, 172
Амнорея 39, 249, 252, 290, 296,
Андрогены 12, 264, 282
Андростерома 251
Апорекия 43
Антитела к микросомальной фракции 107
Антитела к пероксидазе 55, 107, 118
Антитела к тироглобулину 55, 107
Артропатия диабетическая 208
Аспартат 177
Ацетонурия 159, 188
Ацидоз 190
Ашкенази клетки 73

Бесплодие 39, 252, 279, 288, 296
Биопсия аспирационная
тонкоигольная 72, 75, 118
Бромкристин 31, 37, 40, 288

Вазопрессин 12, 30, 50
Возраст костный 47
Ванилилминдальная кислота 260
Вирилизация 244, 286, 292, 298
Волокна пищевые 168

Галакторея 33, 39, 92
Гангрена 208
Гемоглобин
гликированный 158, 161, 162, 163, 174
Гемохроматоз 50, 127
Гепатопатия диабетическая 153, 217
Гермафродитизм 274
Гестагены 266, 274, 275
Гидрокортизон 90, 101, 241, 243, 246
Гинекомастия 287
Гиперальдостеронизм 273
Гипергликемия 133, 152
Гиперинсулинемия 144
Гиперкальциемия 123
Гиперкетонемия 152
Гиперпаратироз 123
Гиперпролактинемия 39, 280
Гиперфосфатемия 123
Гипогонадизм 42, 288, 290, 323
Гипогликемия 184, 186, 194, 195, 196
Гипокальциемия 130
Гипопаратироз 127
Гипокортицизм 43, 234
Гипонатриемия 237
Гипопитуитаризм 41
Гипоталамус 13, 26, 49
Гипотензия артериальная 237, 243, 244
Гипотироз 39, 91, 93, 95, 96, 99, 100
Гипотироз врожденный 96
Гипоэстрогения 290
Гипофиз 12, 27, 37, 40, 49
Гирсутизм 33, 290
Глибенкламид 169
Гликидон 169
Гликлазид 169
Гликогенолиз 137
Глитазоны 174
Глюкометр 156, 182

- Глюкозурия 152, 159
 Глюконеогенез 137, 152, 185
 Глобулин сексвязующий 298, 300
 Гломерулосклероз диабетический 201
 Глюкагон 12, 134, 139, 196
 Глюкобай 169, 173
 Глюкоза крови 132
 Глюкокортикоиды 12, 89, 231, 232
 Глюкостерома 246, 249
 Глюрснорм 169
 Гонадолиберин 13
 Гонадотропные гормоны 12
 Грефе симптом 77

 Дегидроэпиандростерон 12, 299
 Дезоксикортикостерон 241
 Де Кервена тиреоидит 102
 Дельримпля симптом 76
 Денситометрия 326
 Дерматия диабетическая 153
 Дерматия претибиальная 76
 Детемир 177
 Дигидротахистерол 132
 Дигидротестостерон 13, 292, 303
 Дисменорея 298
 Диабетон MR 169, 171
 Диабет несахарный 49, 160, 174, 184, 210, 214
 Диабет сахарный 133, 139, 141, 147, 151, 155, 321
 Диабет беременных 140
 Диабет тип 1 139, 141, 155, 157
 Диабет тип 2 139, 144, 155, 157
 Диабет у детей 214

 Зоб 59, 61, 62, 65, 66, 69, 71, 72, 75, 86, 87, 323

 Индекс массы тела 223
 Инсулин 12, 134, 136, 137
 Инсулиноподобные факторы роста 13
 Инсулинорезистентность 139, 144, 159, 183,
 Инсулинопрепараты 177
 Инсулинотерапия 175, 180, 181, 182, 217
 Йододефицитные состояния 59

 Кальцитонин 12, 122, 327
 Кальций крови 123, 125, 127, 129, 130

 Кардиомиопатия 78, 152, 301
 Кариотипирование 209, 296
 Карликовость 144
 Катехоламины 12, 255, 259
 Кетоацидоз 156, 160, 184, 189
 Кетостерониды 246, 250
 Клайнфельтера синдром 269, 280
 Климакс 300, 303
 Кома
 • гиперлактацидемическая 186, 192
 • гиперосмолярная 186, 191
 • гипогликемическая 186, 193, 196, 197
 • гипотиреоидная 95
 • диабетическая 184, 186, 196
 Конна синдром 253
 Кортизол 12, 231, 241, 246
 Кортикостерониды 12, 246, 250
 Кортикостерома 246, 249
 Кортикотропин 12, 30, 31, 32
 Креатинин 203
 Криз
 • аддисонический 241
 • тиреотоксический 80, 89
 Крипторхизм 277
 Кушингоид 217

 Лактат-ацидоз 192
 Лантус 177
 Лейдига клетки 263
 Лептин 12, 223
 Либерины 28
 Липодистрофии инсулиновые 183
 Люлиберин 28
 Лютропин 28, 266, 277

 Манинил 169
 Маскулинизация 251
 Менархе 292
 Менопауза 298
 Мерказолил 97
 Метформин 169, 172, 174
 Микроальбуминурия 159, 200, 202
 Микседема 95
 Минералокортикоиды 12
 Нанизм 44, 46, 47
 Нейронатия диабетическая 195, 205, 207
 Некроз липоидный 154, 195

- Нефронпатия диабетическая 195, 200, 202, 204
Норадреналин 12, 255, 260
Овотестис 275
Ожирение 220, 224, 228
Оксикортикостероиды 246, 250
Остеоартропатия диабетическая 206
Остеопороз 123, 126, 321, 324, 326
Офтальмопатия 80, 81
Паратгормон 12, 121
Полидипсия 50, 123, 216
Полиэндокринопатии 303
Полинейропатия диабетическая 195
Полиурия 50, 123, 216
Прогестерон 12, 266
Проинсулин 134
Пролактин 12, 31, 39
Пролактинома 39
Протейнурия 202
Пубархе 292
Развитие половое 281, 283, 285, 292, 293, 295
Рак щитовидной железы 85, 109, 112, 114, 115, 118
Ретинопатия диабетическая 194, 199
Рефлекса ахиллова сухожилия время 84, 98
Рилизинг-гормоны 28
Рубеоз диабетический 185, 216
Сертоли клетки 263
Синдром диабетической стопы 196, 206, 209
Синдром Иценко – Кушинга 250
Синдром Клайнфельтера 269, 280
Симмондса болезнь 41
Соматостатин 12, 28, 30, 134
Соматотропин 12, 28, 31, 37, 44, 48
Сомоджи синдром 183
Сперматогенез 264
Статины 28
Тахистин 132
Телархе 293
Тироглобулин 55, 56, 118
Тиронидиты 101, 102, 104, 109
Тиротоксикоз 75, 77, 85, 87, 89, 91, 88, 82
Тироксин 12, 56, 80, 100
Тиропиты 55
Трийодтировин 12, 56, 80, 100
Узел щитовидной железы 72
Ультрасонография 61, 72, 75, 85, 107, 115, 118
Феминизация тестикулярная 276, 295
Феохромоцитома 255, 258
Фолитропин 12, 266
Фосфор неорганический крови 123
Фруктозамин 159
Хлебные единицы 165, 166
Хондродистрофия 48
Хориогонин 279, 277, 279
Хроматин половой 276, 296
Шерешевского – Тернера синдром 44, 46, 47, 272, 269
Шихана синдром 41, 291
Шприц-ручка 179
Щитовидная железа 53
Штейна – Левенталя синдром 297
Яичко неопущенное 277
Экзофтальм 80, 81, 278
Эндокринопатия полигландулярная 305
Эпифиз 52
Эстрадиол 12, 266
Эстрогены 12, 266
Эхография 59, 66, 67, 73, 85, 106, 107, 116, 117, 124, 259

Навчальне видання

*Петро Миколайович БОДНАР
Галина Петрівна МИХАЛЬЧИШИН
Юлія Ігорівна КОМІСАРЕНКО
Олександр Максимович ПРИСТУПЮК*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Підручник

Російською мовою

Редактор: *О. В. Марчук*
Коректори: *Л. Я. Щутова, Ж. С. Швець*
Комп'ютерна верстка та дизайн: *В. В. Чубатюк, Д. Г. Мацяка*

Підписано до друку 29 березня 2007 р. Формат 70×100^{1/16}
Гарнітура Таймс. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 28,1. Тираж 2000 прим. Зам. № 244

ПП «Нова Книга»

м. Вінниця, вул. Квятека, 20

Свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК № 2646 від 11.10.2006 р.

Тел. (0432) 52-34-80, 52-34-82 Факс 52-34-81

E-mail: newbook1@vinnitsa.com

www.novaknyha.com.ua

Віддруковано з готових діалозитивів на ПП «Коло»
82100, Львівська область, м. Дрогобич, вул. Бориславська, 8
Тел.: (03244) 2-90-60, 3-87-32, e-mail: kolo@isp-lviv.net
Свідоцтво ДК № 498 від 20.01.2001 р.